

Aus der Klinik für Allgemeine-, Viszeral-, Transplantations-,
Gefäß- und Thoraxchirurgie
Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. Dr. h.c. mult. Karl-Walter Jauch

**Metastasenchirurgie am Pankreas – wann ist eine Resektion
onkologisch sinnvoll?**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Zahnheilkunde
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von

Florian Haas

aus Dachau

2012

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Christian Graeb

Mitberichterstatter: Priv. Doz. Dr. med. Stefan Böck

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 31.10.2012

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
2. Grundlagen	2
2.1. Primärtumoren	2
2.1.1. Das Nierenzellkarzinom	2
2.1.2. Das maligne Melanom	3
2.1.3. Das Gallenblasenkarzinom	3
2.1.4. Das Osteosarkom	4
2.1.5. Das Leiomyosarkom des Knochens	4
2.1.6. Das Leiomyosarkom des Uterus	5
2.1.7. Das medulläre Schilddrüsenkarzinom	5
2.2. Metastasierung	6
2.2.1. Metastasierungswege	6
2.3. Diagnostik	7
2.3.1. Symptome	7
2.3.2. Tumormarker	8
2.3.3. Computertomographie (CT)	9
2.3.4. Magnetresonanztomographie (MRT) und Magnetresonanz-Cholangiopankreatographie (MRCP)	9
2.3.5. Sonographie	10
2.3.6. Endosonographie (EUS)	10
2.3.7. Positronenemissionstomographie (PET)	10
2.3.8. Endoskopisch retrograde Cholangiopankreatographie (ERCP)	11
2.3.9. Methoden der Histologiegewinnung	11
2.4. Chirurgische Resektionsverfahren am Pankreas	12
2.4.1. Die Duodeno-Pankreatektomie nach Kausch-Whipple	12
2.4.2. Die Pankreaslinksresektion	13
2.4.3. Die totale Pankreatektomie	13
2.4.4. Morbiditäts- und Mortalitätsraten	13
2.5. Histopathologie	14
2.5.1. Histologische Differenzierung zwischen dem primären duktalem Adenokarzinom und epithelialen Metastasen	14
2.5.2. Weitere differentialdiagnostisch problematische Fälle	14
3. Patienten und Methodik	16
3.1. Fragestellung	16
3.2. Datenerhebung	16
3.3. Ausschlusskriterien	18
3.4. Allgemeine Daten	18
3.5. Anmerkungen zur Diskussion	19
4. Ergebnisse	20
4.1. Gesamtüberleben	20
4.1.1. Überlebenszeiten in Abhängigkeit vom Alter	21
4.1.2. Überlebenszeiten in Abhängigkeit vom Geschlecht	22
4.2. Lokalisation und Größe der Pankreasmetastasen	22
4.2.1. Tumordurchmesser	22
4.2.2. Lage	22

4.2.3. Tumorgroße und Resektabilität	23
4.2.4. Zusammenhänge zwischen Lokalisation, Metastasengröße und Überleben	23
4.3. Primärtumoren	25
4.3.1. Patienten mit einem Nierenzellkarzinom	25
4.3.2. Patienten mit einem Adenokarzinom der Gallenblase	28
4.3.3. Patientin mit einem Leiomyosarkom des Uterus	29
4.3.4. Patient mit einem Leiomyosarkom des Knochens	30
4.3.5. Patient mit einem Osteosarkom	30
4.3.6. Patientin mit einem malignen Melanom	30
4.3.7. Patientin mit medullärem Schilddrüsenkarzinom	31
4.3.8. Gegenüberstellung Nierenzellkarzinom vs. übrige Primärtumoren	31
4.3.9. Zusammenfassender Vergleich der Überlebenszeiten bei unterschiedlichen Primärtumoren	32
4.4. Zusätzliche Metastasen in anderen Organen und Rezidive im Pankreas	33
4.4.1. Primärtumoren	35
4.4.2. Kurative und palliative Resektionen	35
4.4.3. Rezidive im Pankreas	35
4.4.4. Überlebensrate in Abhängigkeit von zusätzlichen Metastasen	35
4.5. Diagnostik	37
4.5.1. Symptome	37
4.5.2. Tumormarker	39
4.5.3. Bildgebende Verfahren	39
4.5.4. Gewinnung von histologischem Material	40
4.6. Operationen und Komplikationen	41
4.6.1. Operationsverfahren	41
4.6.2. Komplikationen	41
4.6.3. Auswirkungen der OP-Komplikationen auf das Langzeitüberleben	43
5. Diskussion	44
5.1. Allgemeine Überlebenszeiten nach Pankreasmetastasektomie	44
5.2. Primärtumoren	46
5.2.1. Häufigkeit einzelner Primärtumoren	46
5.2.2. Patienten mit einem Nierenzellkarzinom	48
5.2.3. Patienten mit einem Gallenblasenkarzinom	52
5.2.4. Das Sarkom als Primärtumor	52
5.2.5. Das Melanom als Primärtumor	54
5.2.6. Das medulläre Schilddrüsenkarzinom	55
5.2.7. Primärtumoren in der Lunge, in der Brust und im Colon	56
5.2.8. Gegenüberstellung der einzelnen Primärtumoren	57
5.3. Metastasen in anderen Organen und Rezidive im Pankreas	58
5.3.1. Vorhergehende Metastasen	58
5.3.2. zeitgleiche Resektion zusätzlicher Filiae	60
5.3.3. Rezidive	60
5.3.4. nachfolgende Tumormanifestation	61
5.4. Diagnostik	61
5.4.1. Symptome	61
5.4.2. Tumormarker	62
5.4.3. Die Computertomographie	62

5.4.4. Die Magnetresonanztomographie	63
5.4.5. Die Positronenemissionstomographie	63
5.4.6. Endoskopisch retrograde Cholangiopankreatographie	64
5.4.7. Die Sonographie	64
5.4.8. Gegenüberstellung der diagnostischen Möglichkeiten	65
5.5. Operationen und Komplikationen	65
5.5.1. Pankreaskopfresektionen – die Whipple-OP	65
5.5.2. Pankreaslinksresektionen	66
5.5.3. atypische Resektion vs. Standardtechnik	66
5.5.4. Komplikationen	67
5.5.5. Bewertung der Ergebnisse	69
6. Zusammenfassung	70
Literaturverzeichnis	73
Abkürzungsverzeichnis	VII
Danksagung	VIII
Eidesstattliche Versicherung	IX

1. Einleitung

Metastasen innerhalb des Pankreas sind ein seltenes Phänomen bei malignen Erkrankungen. Im Gegensatz zu den häufiger zu beobachtenden Filialisierungen in die Lunge oder in die Leber, können sie als Ausnahme betrachtet werden, insbesondere wenn der Zweittumor solitär das Pankreas betrifft, ohne dass andere Organsysteme betroffen sind. Da sich sowohl die Prognose als auch die Operationsindikation bei einem metastatischen Tumorbefall des Pankreas im Vergleich zu einem Primärtumor deutlich unterscheiden kann, kommt der Differenzierung der Tumorgenese eine erhebliche Bedeutung zu ^{1, 2}.

Karzinome der Niere, der Lunge und des Magen-Darmtrakts metastasieren am häufigsten in das Pankreas, seltenere Primärtumore sind das maligne Melanom und das Mammakarzinom ³⁻⁵. In der Literatur finden sich zusätzlich Einzelfallbeschreibungen über eine Vielzahl anderer Tumoren, die zu Pankreasmastasen geführt haben, meist sind diese epithelialer Herkunft. Pathologische Untersuchungen Verstorbener zeigen im Vergleich häufiger Filialisierungen in das Pankreas, als dies in klinisch-chirurgischen Analysen der Fall ist. Die Begründung hierfür liegt wohl in der Tatsache, dass bei den entsprechenden Patienten bereits ein ausgedehnteres Tumorstadium vorlag. Die Pankreasmastase entzog sich auf diese Weise einer expliziten klinischen Diagnostik, im Sinne einer Zweitmanifestation unter vielen ^{4, 6}.

Die chirurgische Resektion von Leber- oder Lungenmetastasen ist häufig technisch möglich und in Abhängigkeit von der Tumorphistologie, dem Zeitabstand zum primären Auftreten und der Anzahl der Tumore aus onkologischer Sicht in vielen Fällen sinnvoll ⁷. Der positive Effekt der Metastasektomie auf die Lebensqualität und das Langzeitüberleben dieser Patienten ist in der Literatur ausgiebig beschrieben worden ⁸. Letzteres gilt nicht für Pankreasfiliae, für die bisher keine eindeutige Indikationsstellung zur chirurgischen Entfernung dargestellt werden konnte. Grundsätzlich waren Resektionen am Pankreas bis in die jüngere Vergangenheit mit einer relativ hohen Morbiditäts- und Mortalitätsrate verbunden. In den letzten Jahren konnte das Operationsrisiko allerdings speziell in großen Zentren signifikant gesenkt werden. Dieser Wandel in der Pankreaschirurgie beeinflusst nicht nur die Therapie der Pankreatitiden und der primären Pankreastumore, sondern wirkt sich zunehmend auch in der Indikationsstellung zur Tumorsektion bei solitären Pankreasmastasen aus ⁹⁻¹¹.

Bisher besteht nur eine begrenzte klinische Erfahrung in Bezug auf den Langzeitverlauf nach Resektion von Metastasen aus dem Pankreas. Den größten Anteil der Literatur hierzu nehmen die weniger aussagefähigen Einzelfallbeschreibungen ein. Anhand eigener Ergebnisse und einer Auseinandersetzung mit Erkenntnissen anderer Arbeitsgruppen soll die vorliegende Arbeit einen Beitrag dazu leisten, für betroffene Patienten eine individuelle Therapieentscheidung zu finden. In einer retrospektiven Studie wurden die Daten von sechzehn Patienten ausgewertet, die im Zeitraum von Juli 1991 bis März 2006 im Klinikum Großhadern aufgrund sekundärer Tumore des Pankreas behandelt wurden, wobei ein besonderes Augenmerk auf die chirurgische Therapie und das Langzeitüberleben gelegt wurde.

2. Grundlagen

2.1. Primärtumoren

Pankreasmastasen sind für zahllose Primärtumoren beschrieben worden, wenn auch teilweise nur in sehr kleinen Fallzahlen. Insgesamt kommen das Nierenzellkarzinom, das maligne Melanom sowie Karzinome der Brust, Lunge und des Colons für eine Metastasierung in das Pankreas am ehesten in Betracht ^{3,4}. In diesem Kapitel sollen speziell die Primärtumoren zur Sprache kommen, die in unserem Patientengut vertreten waren, dies sind in absteigender Reihenfolge das Nierenzellkarzinom, das Melanom, das Gallenblasenkarzinom, das Osteosarkom, das Schilddrüsenkarzinom und das Leiomyosarkom.

2.1.1. Das Nierenzellkarzinom

Etwa 2-3% aller malignen Erkrankungen gehen von der Niere aus ¹². Damit zählt das Nierenzellkarzinom zu den weniger häufigen Tumorerkrankungen, wobei die Inzidenz in den letzten Jahren aus bislang unklaren Gründen leicht steigend ist ¹³. In verschiedenen geographischen Regionen variiert sie zum Teil erheblich. Männer sind häufiger betroffen als Frauen, die Erkrankung wird meist im höheren Lebensalter diagnostiziert, mit einem Inzidenzgipfel zwischen 50 und 70 Jahren ¹⁴.

Begünstigend auf die Entstehung des Nierenzellkarzinoms wirken sich Zigarettenrauchen, phenacetinhaltige Analgetika, Adipositas und Diabetes mellitus aus. Eine langjährige Exposition mit Trichlorethylen am Arbeitsplatz geht ebenfalls mit einem höheren Risiko einher. Es wurden darüber hinaus Zusammenhänge mit einer erhöhten Cadmium- bzw. Asbestbelastung nachgewiesen. Erbliche Tumordisposition spielt bei etwa 4% aller Nierenzellkarzinome eine Rolle, wobei in diesem Zusammenhang vor allem die Von-Hippel-Lindau-Erkrankung Erwähnung finden muss. Dabei handelt es sich um eine autosomal dominant vererbte Erkrankung, die zum Auftreten von Nierenzellkarzinomen und anderen malignen Entartungen führt ¹⁴.

Als regionale Lymphknoten der Niere werden die Lymphknoten des Nierenhilus, die paraaortalen, parakavalen und retroperitonealen Lymphknotengruppen betrachtet. Leber, Knochen, Lunge, ZNS und Lymphknoten sind Orte häufiger Fernmetastasierung ¹⁵. In Abhängigkeit vom Ausbreitungsgrad des Malignoms zum Zeitpunkt der Diagnosestellung, kann die Prognose beim Nierenzellkarzinom sehr unterschiedlich ausfallen: Lediglich 50% aller Patienten weisen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose noch keine Metastasierung in lokoregionäre Lymphknoten oder andere Organe auf; sie werden in das Stadium T1 oder T2 eingeteilt. Die Prognose ist in diesen Fällen sehr gut, mit einer Heilungsrate von 90% nach R0-Resektion. Bei Patienten, deren Karzinome als T3-Tumore eingestuft worden sind, liegt die Fünf-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit immer noch bei über 80% ¹⁴. Leider ist das Nierenzellkarzinom zu rund einem Drittel zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bereits metastasiert; mit einer Fünf-Jahresüberlebensrate von nur noch ca. 5% ^{13,16}. Sind Lymphknotenmetastasen

vorhanden, wird die Aussicht auf Heilung erheblich geringer, auch T4-Tumoren besitzen eine sehr schlechte Prognose. Bis vor kurzem existierte noch keine wirklich wirksame systemische Behandlung für das fortgeschrittene Nierenzellkarzinom, da es eine außergewöhnlich hohe Resistenz gegenüber Chemotherapeutika und gleichzeitig eine hohe Strahlenresistenz aufweist¹⁴. Erste Publikationen zu den neu zugelassenen antiangiogenen Substanzen deuten allerdings auf eine bessere Ansprechrate hin¹⁷.

2.1.2. Das maligne Melanom

Der Anteil des malignen Melanoms an allen Tumorerkrankungen in den westlichen Industrienationen beträgt heute 2-3%, sein Anteil an krebsbedingten Sterbefällen wird mit 1-2% angegeben. Bemerkenswert ist, dass sich die Inzidenz maligner Melanome in weißen Bevölkerungsgruppen etwa alle 12-15 Jahre verdoppelt. Für Deutschland, Österreich und die Schweiz werden Inzidenzraten von 10-12/100.000 angegeben. In Australien findet sich die weltweit höchste Rate (43/100.000). Einen sehr entscheidenden Einfluss auf das Risiko hat sowohl die geographische Breite als auch der Hauttyp. So sind Menschen mit schwach pigmentierter Haut einer wesentlich höheren Wahrscheinlichkeit ausgesetzt, an einem Melanom zu erkranken. Im Gegensatz zum Basaliom werden Melanome eher an weniger sonnenexponierten Stellen beobachtet¹⁸. Die Dicke des Melanoms und das Vorhandensein einer Ulzeration bestimmen die Prognose bezüglich der T-Kategorie des TNM-Stagings. Viszerale Metastasen zeigen eine ungünstigere Prognose als nicht-viszerale¹⁹. Das therapeutische Vorgehen richtet sich nach dem jeweiligen Krankheitsstadium des Patienten und ist nur in Teilen standardisierbar. Nur wenn der Primärtumor in einer frühen Wachstumsphase erkannt und operativ entfernt wird, besteht eine Aussicht auf Heilung. Die Targeted-Therapie, die auf synergistisch wirksamen Kombinationstherapien mit anitiproliferativen, antiangiogenetischen und proapoptotischen Substanzen beruht, kann aktuell erste ermutigende Ergebnisse aufweisen²⁰. Im fortgeschrittenen Stadium hat das maligne Melanom allerdings bis heute eine sehr ungünstige Prognose²¹.

2.1.3. Das Gallenblasenkarzinom

Mit einem Anteil von 0,5 bis 1% aller Neoplasien zählen Karzinome der Gallenblase und der extrahepatischen Gallenwege zu den selteneren malignen Erkrankungen. Eine relativ unspezifische Symptomatik und die Tatsache, dass potentiell kurable Tumoren mithilfe bildgebender Verfahren oft nicht dargestellt werden können und somit häufig erst Tumoren im Spätstadium entdeckt werden, bedingen die geringe Fünf-Jahresüberlebensrate von nur circa 5%. Damit entspricht die Inzidenz der Gallenblasenkarzinome in etwa der Mortalitätsrate. Der Altersgipfel liegt zwischen dem fünften und siebten Lebensjahrzehnt. Frauen sind vom Gallenblasenkarzinom häufiger betroffen, wohingegen das Gallengangskarzinom eher beim Mann auftritt.

Entzündliche und infektiöse Erkrankungen der Gallenwege sowie anatomische Varianten und Prozesse, die zu einer Stase der Galle führen (chronische Kopfpankreatitis) sind die wesentlichen Risikofaktoren für diese Neoplasien. Die Symptome ähneln

denen des Pankreaskopftumors: Verschlussikterus, Gewichtsverlust und abdominelle Schmerzen.

Die Tumoren infiltrieren angrenzende Strukturen oder Organe, vor allem die Leber oder auch Pankreas, Magen, Duodenum, Omentum majus, Kolon und Bauchwand. Die Invasion erfolgt auch in relativ frühen Stadien über die Perineuralscheiden. Metastatische Satellitenknoten in der Nervenumgebung stellen hierbei den Ausgangspunkt dar. Kann das Gallenblasenkarzinom in einem frühen Stadium erkannt werden, ist die chirurgische Therapie von potentiell kurativem Nutzen. Leider ist dies nur in weniger als 20% der Fälle möglich. Die Indikation zur Metastasektomie ist aufgrund der schlechten Gesamtprognose in metastasiertem Stadium noch zurückhaltender zu stellen, vor allem ein kurzes krankheitsfreies Intervall und lokale Komplikationen sprechen dagegen²². Das Gesamt- und rezidivfreie Überleben kann durch den Einsatz einer adjuvanten Therapie wie einer Bestrahlung nur in seltenen Fällen verbessert werden²³.

2.1.4. Das Osteosarkom

Das Osteosarkom ist die häufigste maligne Knochenerkrankung bei Kindern und jungen Erwachsenen. Bei 10-20% aller Betroffenen hat sich dieser Tumor zum Zeitpunkt der Diagnose bereits metastatisch ausgebreitet, wobei die Lunge und das Knochengewebe meist Orte der sekundären Absiedlung sind. Die An- bzw. Abwesenheit von Metastasen bei der Diagnosestellung ist der einzig aussagekräftige Faktor, der bei der Einschätzung der Prognose ins Gewicht fällt²⁴. Entscheidend ist noch, ob vorhandene Lungenfiliae isoliert sind und ob eventuelle Knochenmetastasen als operabel eingestuft werden können. Auch bei diesem Tumor kann nur die radikale operative Entfernung eine Kuration bewirken. Als adjuvante Therapie hat sich die Verabreichung von Doxorubicin, Methotrexat und Cisplatin seit den 1970er Jahren etabliert. In jüngeren Studien wird die Verbesserung des Outcomes vor allem bei methotrexatresistenten Tumoren untersucht. Substanzen, die hierbei in die engere Auswahl fallen, sind monoklonale Antikörper, Hitzeschockproteininhibitoren und Angiogeneseinhibitoren. Für die Letztgenannten existieren allerdings bisher noch keine umfangreichen Langzeituntersuchungen. Zusätzlich müssen allerdings Therapeutika entwickelt werden, die bei gleicher Wirkung eine geringere Toxizität aufweisen. Rund 70% aller Patienten mit lokalisierten Osteosarkomen der Extremitäten können unter Einsatz heutiger Therapiemöglichkeiten geheilt werden, wesentlich schlechtere Werte finden sich bei Vorliegen sekundärer Tumormanifestationen. Die Fünf-Jahres-Überlebensraten liegen in diesen Fällen nur noch zwischen 7 und 25%²⁵.

2.1.5. Das Leiomyosarkom des Knochens

Dieser Primärtumor ist zwar äußerst selten, weist aber ein aggressives biologisches Wachstumsmuster auf. Immunhistochemische Studien belegen, dass diese Entartungsform von glatten Gefäßmuskelzellen innerhalb des Knochens ausgeht²⁶. Der Altersgipfel liegt für diese Erkrankung bei ca. 50 Jahren, wobei man aber bemerken muss, dass Berichte über nahezu alle Altersstufen vorliegen. Beide Geschlechter scheinen im Allgemeinen gleich häufig betroffen zu sein; einige Autoren sprechen

Männern ein leicht höheres Risiko zu. Am häufigsten befallen sind in absteigender Reihenfolge der Oberschenkelknochen, das Schienbein, der Hüftknochen oder der Humerus. Oft veranlassen Schmerzen, eine tastbare Raumforderung oder gar eine pathologische Fraktur die Patienten, beim Arzt vorstellig zu werden. Häufige Lokalisationen von Metastasen sind die Lunge, die Lendenwirbelsäule und die Leber. Der histologische Differenzierungsgrad (G1-3) ist ein entscheidender Faktor zur Bestimmung der Prognose. Die chirurgische Resektion des Leiomyosarkoms im Knochen sollte ausreichend radikal vorgenommen werden, da bisher weder chemo- noch strahlentherapeutische Erfolge verzeichnet werden konnten ²⁷.

2.1.6. Das Leiomyosarkom des Uterus

Tumoren der glatten Muskelzellen des Uterus treten relativ häufig auf, meist handelt es sich um gutartige Geschwulste wie das Leiomyom. Nur einer von 800 Tumoren im Uterus ist ein Leiomyosarkom. Das Vorliegen eines Leiomyosarkoms wird heute über bestimmte histologische Parameter definiert. Dies sind die Anzahl an Mitosen in einem begrenzten Feld, das Vorhandensein spezieller Zellkernatypen sowie das Vorhandensein von Koagulationsnekrosen ²⁸. Lokale Rezidive und eine hohe Metastasierungsrate kennzeichnen diesen Tumor. Orte häufiger sekundärer Manifestation sind das Peritoneum, die Lunge und die Leber; Knochen- und Hirnmetastasen werden seltener beobachtet ^{29, 30}.

2.1.7. Das medulläre Schilddrüsenkarzinom

Ausgangspunkt dieses seltenen Malignoms der Schilddrüse sind die parafollikulären C-Zellen. Wichtige Marker für diesen Tumor sind dementsprechend vor allem das Calcitonin, aber auch das carcinoembryonale Antigen (CEA) ³¹. Das Alter des Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose, das Tumorstadium und das Ausmaß der Resektion repräsentieren die wichtigsten Prognosefaktoren. Ein radikales chirurgisches Vorgehen wird heute bevorzugt. Ausgenommen hiervon sind zum Einen Patienten, die einen umschriebenen Tumor besitzen und zum Anderen solche, deren Tumorerkrankung sich bereits metastatisch ausgebreitet hat. Bei Ersteren reicht es aus, das Tumorgewebe adäquat zu entfernen, wohingegen Metastasenpatienten von einer ausgedehnten Thyreoidektomie nicht wesentlich profitieren ³². Die Entwicklung eines medullären Schilddrüsenkarzinoms lässt sich relativ zuverlässig anhand des Calcitonin-Spiegels beurteilen. Besteht nach Entfernung des Primärtumors nach wie vor ein erhöhter Wert, so wird im Allgemeinen nach Ausschluss zusätzlicher Metastasen die chirurgische Reexploration in Erwägung gezogen ³¹. Das medulläre Schilddrüsenkarzinom ist die häufigste Todesursache für Patienten, die an einer multiplen endokrinen Neoplasie (MEN) Typ IIA oder IIB erkrankt sind. Eine Studie von Skinner et al. liefert ermutigende Ergebnisse, was die prophylaktische Thyreoidektomie betrifft. Diese wird mittlerweile bei vielen Patienten durchgeführt, bei denen ein Vorliegen einer multiplen endokrinen Neoplasie gentechnisch nachgewiesen ist ³⁴.

2.2. Metastasierung

Maligne Tumoren sind gekennzeichnet durch ihre Fähigkeit zur Invasion. Dabei kommt das unmittelbar umgebende Gewebe ebenso in Frage wie das Gefäßsystem oder entfernte Organe. Folgende Metastasierungskaskade wird hierbei durchlaufen:

- Die individuelle Zelle löst sich aus dem Gewebsverband des Primärtumors
- Um sich vom Ursprungsgewebe zu trennen, ist es erforderlich, dass die Zelle nun die Basalmembran durchbricht
- Anschließend erfolgt das Eindringen in das Gefäßbett
- Um sich im Gefäßsystem zu behaupten, adaptiert sich die Tumorzelle an den Strömungsdruck in der Blutbahn
- Am entsprechenden Ort der Metastasierung erfolgt die Anheftung an das Gefäßendothel
- Nach der Extravasation kommt es zur Einnistung und zum Wachstum in einem fremden Organ

Nur wenn die Tumorzelle durch zahlreiche Mutationen die Voraussetzungen für obige Kaskade erfüllen kann, erfolgt eine Ausbildung von Metastasen. Experimentelle Untersuchungen der letzten Jahre legen die Möglichkeit nahe, dass eine Tumorzelle ein physiologisches Programm benutzt, um die Fähigkeiten zur Metastasierung zu entwickeln, sofern sie diese nicht durch Mutationen erwirbt ³⁵.

2.2.1. Metastasierungswege

Tumorzellen migrieren in der Hauptsache über drei mögliche Wege in fremde Organe; in der Reihenfolge ihrer Bedeutung sind dies: die lymphogene, die hämatogene und die kavitäre Metastasierung.

Lymphgefäße weisen keine Basalmembran auf; aufgrund dessen können Tumorzellen die Gefäßwand leicht durchwandern. Unter bestimmten Strömungsbedingungen werden die Zellen bereits in den Lymphgefäßen arretiert und wachsen an ihnen entlang (Lymphangiosis carcinomatosa). Meist werden die Tumorzellen allerdings anfangs zum nächsten Knoten („Wächter-Knoten“ bzw. sentinel node) verschleppt. Dort verdrängen und infiltrieren sie das Gewebe, was die Vergrößerung dieses Knotens nach sich zieht. Über die großen Lymphgefäße gelangen sie in entferntere Knoten und schließlich in die Blutbahn (lymphonoduläre Metastasierung). Im Übrigen ist es auch möglich, dass das entartete Gewebe den Knoten durchwächst, die Kapsel durchbricht und so in die Blutgefäße migriert.

Zur hämatogenen Metastasierung kann es kommen, wenn Tumoren direkt in die Wände kleiner präkapillärer Gefäße einwachsen (z. B. beim Nierenzellkarzinom). Normalerweise werden diese Zellen durch natürliche Abwehrmechanismen im Gefäßsystem innerhalb von 24 Stunden zerstört. Dies gilt nicht für Zellen, die untereinander adhären sind und sich mit einem schützenden Fibrinmantel umgeben. Der auf diese Weise entstandene Embolus kann in den präkapillären Arteriolen stecken bleiben. Mit der Zeit brechen einzelne Zellen aus dem Embolus aus und dringen in

das postkapilläre Venolenbett ein. Von dort aus gelangen sie schließlich in das Organewebe und können unter Zuhilfenahme von Angiogenesefaktoren die Bildung eines Tumorgefäßsystems initiieren. In den meisten Tumoren ist eine Hypervaskularisation nachweisbar. Je dichter das Gefäßsystem, desto ungünstiger kann die Prognose ausfallen. Zunächst werden Gefäße aus der Umgebung rekrutiert, die sich daraufhin zurückbilden. Es kommt zur Nekrose des zentralen Tumorareals, wobei das Angiotensin-2 maßgeblich beteiligt ist. In den Randbereichen der Metastase beginnt jetzt die eigentliche Neoangiogenese. Auch bei diesem Vorgang greift die Tumorzelle vermutlich auf ein physiologisches Programm zurück³⁵.

Wie bei Entzündungsprozessen sind bei der hämatogenen Metastasierung Rezeptor-Liganden-Interaktionen für die Adhäsion von Bedeutung. Molekülgruppen, die daran beteiligt sind, sind die Selektine, die Cadherine und Mitglieder der Immunglobulin-superfamilie, die Integrine auf der Zellmembran erkennen³⁵.

Von der kavitären Metastasierung spricht man, wenn entartete Zellen in die Pleura- oder Peritonealhöhle, den Liquorraum oder in Sehnenscheiden einbrechen. So können sich beispielsweise beim Magen- und Ovarialkarzinom multiple Abtropfmetastasen etablieren, die sich flächenhaft ausbreiten. In seltenen Fällen gelingt es Tumorzellen, sich innerhalb epithelial ausgekleideten Systemen zu verbreiten. Man spricht hier von kanalikulärer Metastasierung³⁶.

2.3. Diagnostik

2.3.1. Symptome

Patienten mit malignen Tumoren des Pankreas zeigen häufig erst in einem relativ späten Stadium Symptome - ein Gesichtspunkt, der die schlechte Prognose beim Pankreaskarzinom mitbedingt. Dabei ist festzustellen, dass wenigstens Raumforderungen im Pankreaskopfbereich schon bald zum Verschlussikterus führen können und so gegebenenfalls frühzeitiger diagnostiziert werden als solche in der Körper- und Schwanzregion³⁷.

Der Verschlussikterus wird von allen Symptomen, die Patienten mit Raumforderungen im Pankreas aufweisen, noch am häufigsten beobachtet^{5, 38}. Im Gegensatz zum Produktions-, Transport- oder Konjugationsikterus, dessen Ursache in verschiedenartigen biochemischen Störungen liegt, kommt der Verschlussikterus durch eine mechanische Kompression des intrapankreatischen Gallengangsystems zustande. Bei Serumbilirubin-Werten von 1-2 mg% entsteht eine Gelbfärbung der Skleren, bei Werten zwischen 2-5 mg% und darüber auch ein Ikterus der Haut. Zusätzlich nimmt der Urin eine bierbraune Färbung an, während der Stuhl entfärbt (acholisch) und von ton- oder lehmfarbenen Aussehen sein kann. Dies wird von den Betroffenen meist eher bemerkt als der Sklerenikterus. Differentialdiagnostisch wird ein Ikterus, der sich schnell und unter akuten Choliken entwickelt, eher durch einen Stein ausgelöst, wohingegen der langsam und meist schmerzlos auftretende Ikterus mit größerer Wahrscheinlichkeit eine Folge eines malignen Tumors ist. Eine schmerzlos gestaute

Gallenblase (Courvoisier-Syndrom) deutet auf einen Tumorverschluss distal der Zystikuseinmündung hin ³⁷.

Ein weiteres Symptom bei einer Neoplasie in der Bauchspeicheldrüse kann ein ungewollter Gewichtsverlust als Folge von Appetitlosigkeit oder Malabsorption sein ^{5, 38}. In manchen Fällen leiden Betroffene an einer akuten Pankreatitis mit Übelkeit, Erbrechen und heftigen Oberbauchschmerzen, die zum Rücken ausstrahlen können. Die Entzündung wird vermutlich durch einen Verschluss des Pankreasgangs durch den Tumor verursacht ⁵.

Weitere, gelegentlich auftretende Symptome können Blutungen im Verdauungstrakt und Störungen der endo- und exokrinen Funktion sein. Sehr selten wird ein sogenannter Haemosuccus pancreaticus beobachtet. Es handelt sich hier um eine besondere Form der Magendarmblutung, die vom Ductus pancreaticus ausgeht, jedoch nur für etwa 0,1% aller Blutungen verantwortlich ist ³⁹.

2.3.2. Tumormarker

Tumormarker können in Abhängigkeit vom Primarius serologisch nachgewiesen werden und finden vorwiegend als Spürsubstanzen in der Diagnostik und im Verlauf Verwendung. Zwei der bestetablierten Marker sind das karzinoembryonale Antigen (CEA) und das Alpha-Fetoprotein (AFP), die beide zu den onkofetalen Antigenen zählen. CEA entsteht im Normalfall nur im embryonalen Gewebe des Darmtraktes, des Pankreas und der Leber. Erhöhte CEA-Werte lassen sich in Verbindung mit Kolon-, Pankreas-, Lungen-, Magen- und Brusttumoren ermitteln, werden aber auch bei anderen Erkrankungen gefunden, so z.B. bei einer Hepatitis, einer Leberzirrhose oder chronisch entzündlichen Darmerkrankungen. Erhöhte AFP-Werte korrelieren mit dem Vorhandensein eines Leberzellkarzinoms. Zusätzlich kommt das AFP als Parameter für verschiedene Keimzelltumoren in Betracht. Zu der Gruppe der Glykoproteine gehören die Cancer-Antigene (CA) 125, 19-9 und 15-3 (72-4). Während das CA 125 bei Ovarial- und das CA 15-3 bei Mammakarzinomen eine Rolle spielt, kommt dem CA 19-9 in Korrelation mit einem Kolon- und Pankreaskarzinom eine besondere Bedeutung zu ³⁶. Zusammen mit dem bereits erwähnten CEA sind Werte für das CA 19-9 bei einem Großteil der Patienten dieser Studie erhoben worden.

Spezifische Tumormarker lassen Rückschlüsse auf die histologisch-histogenetische Differenzierung und das Erkrankungsrisiko eines Tumors zu. Wie obige Ausführungen allerdings schon andeuten, sind erhöhte Werte nicht beweisend für das Vorliegen einer bestimmten malignen Erkrankung. Auf der anderen Seite geht nicht jeder Tumor mit überhöhten Tumormarkerwerten einher, weshalb die Markersubstanzen in den meisten Fällen hauptsächlich als Parameter für die Progression oder für Rezidivdiagnosen gewertet werden ⁴⁰.

2.3.3. Computertomographie (CT)

Der Computertomographie in Form der triphasischen Kontrastmitteldarstellung kommt der größte Stellenwert in der Pankreasdiagnostik zu. Dies gilt vor allem für die Früherkennung und das Staging des Pankreaskarzinoms³⁷. Die CT-Aufnahme zeichnet sich vor allem dadurch aus, dass mit ihrer Hilfe tumoröse Prozesse in der Drüse von Gefäßstrukturen wie der Vena mesenterica superior, der Pfortader und der Arteria mesenterica superior abgegrenzt werden können. Über das sogenannte 180°-Enhancement kann eine relativ zuverlässige Aussage darüber gemacht werden, ob eine Gefäßinfiltration vorliegt und damit einen wesentlichen Bestandteil der Operationsindikation darstellt. Hierzu wird in der Aufnahme beurteilt, bis zu welchem Ausmaß (quantifiziert als Winkel in Grad) das neoplastische Gewebe das entsprechende Gefäß umschließt. Werden 180° überschritten, ist es meist schon zur Infiltration gekommen. Brügel et al. geben für die axiale Schichtung eine Sensitivität von 58% und eine Spezifität von 97% an³³.

Speziell die MDCT (multi detector row computed tomography) gibt dem Radiologen die Möglichkeit, Aufnahmen mit hoher zeitlicher und vor allem räumlicher Auflösung zu entwickeln, auf denen selbst kleinste anatomische Strukturen und Neoplasmen auszumachen sind. Darüber hinaus kann der Untersucher ein entsprechendes Objekt präzise isovolumetrisch abbilden und so seine Größe in allen Dimensionen angeben. Verschiedene Tumoren weisen in der mehrphasischen kontrastmittelverstärkten CT unterschiedliche Erscheinungsbilder auf, wodurch sie voneinander zu trennen sind. Lebermetastasen und das Kontrastierungsverhalten der großen Gefäße kommen zur Darstellung. Darüber hinaus können Lymphknotenvergrößerungen meist sicher identifiziert werden, was ein entscheidender Faktor bei der Frage der Resektabilität des Tumors und ein weiterer Baustein einer möglichen Operationsindikation ist³⁷. Ein primäres von einem sekundären Geschehen abzugrenzen, kann sich jedoch als schwierig bis unmöglich erweisen⁴¹.

2.3.4. Magnetresonanztomographie (MRT) und Magnetresonanz-Cholangiopankreatographie (MRCP)

Für die Diagnose einer malignen Raumforderung mit Hilfe der MRT gelten im Prinzip die gleichen Kriterien wie für die CT. Die große Bedeutung der Magnetresonanztomographie liegt aber in der Möglichkeit der Kombination mit der MRCP. Insbesondere in Verbindung mit einer MRCP und einer MR-Angiographie kann der Untersucher mit der so genannten T1- und T2-gewichteten Kernspintomographie relativ sichere Aussagen bezüglich einer möglichen Resektabilität machen.

Aufgrund der verlängerten T1- und T2-Relationszeiten treten Tumoren im T1w-Bild hypointens und im T2w-Bild hyperintens im Vergleich zum gesunden Gewebe auf⁴². Als Ausnahme hiervon müssen Metastasen des malignen Melanoms genannt werden, da das Melanin magnetische Eigenschaften besitzt. Diese zeigen sich im T1w-Bild mit hoher Signalstärke. Die Unterschiede der Signalintensität sind bei kleinen Raumforderungen gering, so dass diese in der Nativuntersuchung nicht nachgewiesen werden können. Die dynamische T1w-Serie mit Erfassung einer arteriellen und

einer venösen parenchymatösen Phase verbessert die Beurteilbarkeit des Gewebes und den Nachweis kleinerer Tumoren ⁴³.

Die Magnetresonanz-CP ist eine relativ neu entwickelte Methode zur simultanen Darstellung des Gallenwegs- und Pankreasgangsystems. Durch den Einsatz stark gewichteter T2-Protokolle wird ein hoher Kontrast zwischen stehenden Flüssigkeiten, wie z.B. Galle und dem umgebenden Gewebe erreicht. Sequenzen wie die Gradientenecho- und die Turbospinechosequenz werden hierbei angewendet. Durch Techniken wie Atemstillstand, Atemtriggerung und Applikation von oralem Kontrastmittel wird das Ergebnis weiter optimiert ⁴⁴. Speziell zur Klärung eines Ikterus wird heute gerne auf die MRCP zurückgegriffen ⁴⁵.

2.3.5. Sonographie

Die Ultraschalluntersuchung zeichnet sich durch ihren nebenwirkungsarmen Charakter aus, ist aber aufgrund von Gasüberlagerungen und eventueller Adipositas in ihrer Aussagekraft in Bezug auf eine dezidierte Pankreasdiagnostik limitiert. Dies gilt vor allem für den Pankreasschwanzbereich. Dennoch wird die Sonographie zur Klärung einer unklaren Oberbauchsymptomatik meist als erstes apparatives Untersuchungsverfahren eingesetzt. Andere Ursachen für das Auftreten eines Ikterus (Gallengangskonkremente, Cholecystitis, Leberzirrhose, Lebermetastasen) können abgegrenzt werden ^{37, 46}.

2.3.6. Endosonographie (EUS)

Mit einem Endoskop, das an der Spitze mit einer Ultraschallsonde versehen ist, können kleine Tumoren, Lymphknoten ab einer Größe von 5 mm und Gefäßinfiltrationen in die Pfortader oder den Truncus coeliacus ausgemacht werden. Es ist darüber hinaus möglich, die Infiltrationstiefe des Tumors an sich festzustellen ³⁷. Bei dieser Technik unterscheidet sich das Erscheinungsbild von gutartigen Läsionen, Pankreaskarzinomen und Metastasen nur sehr unwesentlich ⁴⁷.

2.3.7. Positronenemissionstomographie (PET)

Der Effekt der Positronenemissionstomographie basiert auf dem gesteigerten Glukosestoffwechsel maligner Zellen im Vergleich zu gesundem Gewebe. Um diesen Sachverhalt für die Bildgewinnung nutzbar zu machen, wird dem Patienten radioaktiv markierte Flourdesoxyglukose verabreicht, wodurch sich Orte höheren Glukoseumsatzes als sogenannte Mehrspeicherung im Bild bemerkbar machen. Im Gegensatz zu konventionellen bildgebenden Verfahren, die rein morphologische Strukturen abbilden, wird diese Technik als funktionell bezeichnet, da der Aufnahme hier metabolische Gesichtspunkte zugrunde liegen.

Zimny, Schumpelick et. al. geben für Sensitivität und Spezifität mittlere Werte von 92% bzw. 82% an, was die korrekte Diagnose bei Pankreaserkrankungen betrifft. Der Positronenemissionstomographie sind aber Grenzen gesetzt, z.B. durch hyperglykämische Zustände.

mische Stoffwechsellage oder durch im Moment der Untersuchung bestehende aktive Entzündungen des Pankreas, wie sie bei akuter oder chronisch aktiver Pankreatitis vorkommt⁴⁸. Im Zusammenhang mit der Thematik dieser Arbeit kommt der PET insbesondere zum präoperativen Nachweis solitärer Metastasen im Pankreas unter Ausschluss weiterer Metastasenlokalisationen eine Bedeutung zu.

2.3.8. Endoskopisch retrograde Cholangiopankreatographie (ERCP)

Sowohl mit der Technik der bereits erwähnten MRCP als auch der ERCP lassen sich sehr gute Ergebnisse in der Pankreasdiagnostik erzielen. Eine 2000 durchgeführte Studie bescheinigt der MRCP beim Pankreaskarzinom eine Sensitivität von 84% und eine Spezifität von 97% bezüglich korrekter Diagnosestellung. Dieses Ergebnis ist im Großen und Ganzen mit dem der ERCP zu vergleichen, die Werte von 70% bzw. 94% erreicht. Allerdings muss bei diesem Verfahren mit einer wesentlich höheren Komplikationsrate gerechnet werden. Mitunter kann es hier zu Pankreatitsschüben kommen⁴⁵. Der entscheidende Vorteil der ERCP ist aber die Möglichkeit der Diagnosestellung und Intervention in einer Sitzung. So kann ein eventueller Verschlussikterus, der nicht im Zusammenhang mit einem Tumor steht, sofort behandelt werden (endoskopische Steinextraktion, Einlagerung einer Gallengangsdrainage), es können Stents eingelegt, Papillotomien vorgenommen sowie Proben entnommen werden. Letzteres sollte jedoch ausschließlich für Fälle vorbehalten sein, bei denen nicht ohnehin eine Laparotomie geplant ist.⁴⁰ Charakteristische Veränderungen in der MRCP und ERCP sind Stenosen oder Verschlüsse des Pankreasausführungsgangs bzw. des Ductus choledochus. Bei Pankreaskopftumoren zeigt sich in der ERCP das sogenannte double-duct-sign. Dies hat seine Ursache in der gleichzeitigen Kompression des Gallen- und Pankreasganges. In der Schwanzregion gelegene Raumforderungen können sich durch einen Abbruch des Ductus wirsungianus bemerkbar machen, es muss in diesem Fall aber auch eine chronische Pankreatitis in Betracht gezogen werden³⁷.

2.3.9. Methoden der Histologiegewinnung

Das histologische Schnittbild hat die verlässlichste Aussagekraft in der Pankreasdiagnostik und ist letztendlich die einzige Möglichkeit einen Tumor sicher zu identifizieren. Selbst bei unbekanntem Primärtumor kann die Art der Metastase meist diagnostiziert werden, was sich bei der Beantwortung der Frage nach der Resektabilität der Metastase als hilfreich erweist. So können Patienten, die an einem Tumor mit relativ guter Prognose erkrankt sind, einer adäquaten chirurgischen Therapie zugeführt werden, wohingegen Patienten, bei denen sich die Resektion als überflüssige Prozedur herausstellen würde, eher von einer geeigneten Radio- oder Chemotherapie profitieren⁴⁷.

Eine präoperative Gewebeprobe kann durch CT- oder ultraschallgesteuerte Feinnadelaspiration (EUS-guided FNA) gewonnen werden. Obgleich die meisten Zentren die transkutane Feinnadelbiopsie zur Gewebegewinnung propagieren, kann sich die ultraschallgesteuerte Feinnadelaspiration immer mehr etablieren, vor allem wenn die pankreatischen Läsionen sehr klein sind⁴⁷. Die Sensitivität dieses Verfahrens wird in

der Literatur mit 75% angegeben, die Spezifität liegt bei 100%⁴⁹. Komplikationen können Blutungen oder eine iatrogene Pankreatitis sein, wobei diese meist einen gutartigen Verlauf aufweist. Im Gegensatz zur transkutanen Feinnadelbiopsie wurde für die endosonographisch gesteuerte FNA eine Aussaat von Tumorzellen in der Literatur nicht beschrieben. Die korrekte Diagnose mit Hilfe der Feinnadelbiopsie hängt in gewissem Ausmaß davon ab, wie viele Proben entnommen werden. Die ideale Aufbereitung des histologischen Materials und die Anwesenheit des Pathologen während der Untersuchung wirken sich ebenfalls positiv auf die richtige Befunderhebung aus⁴⁷.

Trotz der genannten Vorzüge einer präoperativ gesicherten Histologie sollte die Entnahme einer Probe gerade im Pankreas primär auf inoperable Prozesse zur Diagnosesicherung beschränkt bleiben, da die Biopsie hier mit hohen Risiken verbunden ist.

2.4. Chirurgische Resektionsverfahren am Pankreas

2.4.1. Die Duodeno-Pankreatektomie nach Kausch-Whipple

Die erstmalig 1912 von Walter Kausch durchgeführte Pankreatikoduodenektomie wurde aufgrund der zunächst hohen Mortalitäts- und Morbiditätsraten lange Zeit nur selten vorgenommen⁵⁰. Man favorisierte palliative Eingriffe wie die biliäre Bypassoperation oder die Gastroenteroanastomose zur Wiederherstellung der Nahrungspassage. Erst nachdem Allan Whipple 1935 drei derartige Verfahren erfolgreich angewendet hatte, konnte sich die resezierende Pankreaschirurgie etablieren⁵¹. Bis heute ist die sogenannte Whipple-Operation der Standardeingriff bei Pankreaskopfkarzinomen. Dabei werden neben dem Pankreaskopf das Duodenum, die Gallenblase, der distale Anteil des Ductus Choledochus, die peripankreatischen Lymphknoten, die Lymphknoten im Bereich des hepatoduodenalen Ligaments und der distale Magenanteil mit dem rechtsseitigen Omentum majus entfernt.

Eine Alternative zu diesem klassischen Operationsprinzip stellt die pyloruserhaltende Whipple-OP dar. Obwohl sie bereits 1942 erstmalig durchgeführt wurde⁵², dauerte es knapp 40 Jahre bis dieses Verfahren allgemeine Anerkennung fand⁵³. Aufgrund der Tatsache, dass dem Patienten der Magen erhalten bleibt, fällt das Risiko unerwünschter Nebenwirkungen wie der postoperativen jejunalen Ulzeration geringer aus. Ein guter Ernährungszustand kann eher erreicht werden bzw. der Gewichtsverlust fällt in der Regel geringer aus. Randomisierte Studien zeigten, dass beide Operationen hinsichtlich Lebensqualität und Langzeitüberleben keine Unterschiede aufweisen^{54, 55}, wobei die Operationszeit beim pyloruserhaltenden Whipple wesentlich kürzer ist, was sich aber nicht auf Blutverlust und Blutsubstitution auswirkt⁵⁴.

Als Komplikationen des Eingriffs sind zunächst Pankreasfisteln zu nennen, die mit einer Häufigkeit von rund 15% auftreten. Darüber hinaus können Insuffizienzen der biliodigestiven Anastomose auftreten, sowie Anastomosenblutungen, meist ebenfalls auf der Basis einer Pankreasfistel. Kommt es zum Riss in der Pankreatojejunosto-

mie, besteht die Gefahr eines Abszesses oder einer Pankreasfistel. Im Extremfall kann der Prozess in einer nekrotisierenden peritonealen Infektion münden mit Befall der Venen und Arterien des oberen Abdomens ⁵⁶.

Neben Pankreasfisteln sind auch biliäre Fisteln gelegentliche Komplikationen. Eine Randulzeration tritt bei bereits bestehendem Diabetes mellitus mit größerer Wahrscheinlichkeit als Langzeitfolge auf. Nach der Whipple-Operation werden teilweise Magenentleerungsstörungen beobachtet, die aber meist funktional und nicht anatomisch verursacht werden. Ein Abszess oder eine Entzündung können zu einer mechanischen Obstruktion der Gastrojejunostomie führen ⁵⁶.

2.4.2. Die Pankreaslinksresektion

Befindet sich das Tumorgewebe im Pankreaskorpus bzw. im Pankreasschwanz, ist die Pankreaslinksresektion die Operation der Wahl. Abgesehen vom entsprechenden Anteil der Bauchspeicheldrüse werden meist die Milz und die peripankreatischen Lymphknoten entfernt, um eine ausreichende Radikalität zu gewährleisten. In der Metastasen Chirurgie wird der Eingriff jedoch gegebenenfalls mit Milzerhalt durchgeführt. Auch bei der Pankreaslinksresektion ist die Pankreasfistel mit einer Inzidenz von 15-40% die häufigste Komplikation ^{3, 4, 10, 57}.

2.4.3. Die totale Pankreatektomie

Dieses Operationsverfahren wurde 1954 erstmalig beschrieben ⁵⁸. Es vereint die klassische Pankreatoduodenektomie nach Whipple mit der Pankreaslinksresektion einschließlich Splenektomie. Es werden darüber hinaus die Lymphknoten entlang der Arteria gastrica sinistra, der Milzarterie und des Truncus coeliacus entfernt. Die totale Pankreatektomie bleibt auf Fälle beschränkt, bei denen das gesamte Bauchspeicheldrüsengewebe infiltriert ist. Unvermeidlich kommt es bei Betroffenen nach diesem Eingriff zum insulinpflichtigen Diabetes mellitus. Insgesamt beträgt die Morbiditätsrate bei diesem umfangreichen Eingriff nahezu 50% ⁵⁹.

2.4.4. Morbiditäts- und Mortalitätsraten

Durch Verbesserungen der chirurgischen Technik konnte in den letzten fünfzehn Jahren die Mortalität und die Morbidität bei Resektionen am Pankreas deutlich gesenkt werden. So liegt die Mortalität in großen Zentren wie dem Klinikum Großhadern derzeit bei unter 2%.

Das perioperative Risiko steht in bemerkenswert enger Korrelation mit der Anzahl der pro Zeiteinheit durchgeführten Eingriffe in der betreffenden Klinik. So konnte eindeutig nachgewiesen werden, dass große Zentren hinsichtlich der Überlebensdauer weitaus positivere Ergebnisse erzielen, was zumindest zum Teil auf die geringere perioperative Sterblichkeit zurückzuführen ist. Weitere Ursachen hierfür liegen wohl zum Einen an der Tatsache, dass die Indikation zur chirurgischen Therapie an größeren Zentren mit höherer Treffsicherheit gestellt wird und zum Anderen an der besse-

ren Qualität der perioperativen Komplikationsbehandlung bzw. der größeren Erfahrung des Chirurgen ⁶⁰.

2.5. Histopathologie

Obgleich Metastasen im Pankreas bei einer äußerst geringen Zahl an Patienten klinisch diagnostiziert werden, entdeckt man sie im Rahmen einer Autopsie relativ häufig. Dies sind meist Zufallsbefunde bei Verstorbenen, die an einem Tumor litten, der sich zum Todeszeitpunkt bereits weit im Körper verbreitet und mehrere Organe infiltriert hatte ⁶. Allen voran muss der Pathologe die verschiedenen Neoplasien im Pankreasgewebe präzise unterscheiden können, was mit der bildgebenden Diagnostik nur eingeschränkt möglich, andererseits aber für die Therapieplanung von entscheidender Bedeutung ist. Metastasen tendieren im histologischen Schnittbild dazu, das Erscheinungsbild des Primärtumors nachzuahmen, dennoch können sich in nachfolgend beschriebenen Fällen Schwierigkeiten ergeben.

2.5.1. Histologische Differenzierung zwischen dem primären duktalem Adenokarzinom und epithelialen Metastasen

Der Großteil an primären Pankreaskarzinomen geht von den Zellen des Gangsystems aus. Metastasen sind meist epithelialer Herkunft ⁶ und befallen so zu einem gewissen Prozentsatz ebenfalls das Gangepithel – das gilt für das colorektale Karzinom wie auch für das Magen- und Mammakarzinom. Metastatische Zellen können sowohl in großen Ausführungsgängen - wie dem Hauptgang mit seinen Ästen - wie auch in mittelgroßen Gängen auftauchen. Sind also Zellen des Gangsystems befallen, kann die Differentialdiagnose deutlich erschwert sein, weshalb Matsukuma et al. versucht haben, Unterschiede zwischen dem primären duktalem Adenokarzinom des Pankreas und einem metastatischen Geschehen herauszuarbeiten: bei letzterem scheinen die Tumorzellen das Gangepithel meist zu verformen, wodurch sich abrupte Grenzen zwischen entartetem und gesundem Epithel ergeben. Dies ist beim primären Carcinoma in situ nicht der Fall ⁶¹. Vor allem Adenokarzinome der Lunge, die in das Pankreas metastasieren, stellen in diesem Zusammenhang eine differentialdiagnostische Herausforderung dar. Im Schnittbild zeigen sich hier papilläre Proliferationen mit einzelnen kleinen Knötchen und herdförmigen intraduktalen Läsionen. Dies kann auch beim primären Pankreaskarzinom der Fall sein. Für eine aussagekräftige Differentialdiagnostik sollten daher Proben aus der Lunge und eventuell anderen betroffenen Organen zusätzlich begutachtet werden ⁶¹. Für eine weitere Evaluation des Tumorgewebes ist vor allem die immunhistologische Differenzierung in vielen Fällen wegweisend.

2.5.2. Weitere differentialdiagnostisch problematische Fälle

Pankreasmastasen, die von Lymphomen, Melanomen oder Sarkomen ausgehen, vermögen im histologischen Schnittbild das Aussehen von primären anaplastischen

Neoplasmen nachzuahmen. Anaplastische Zellen weisen kein für das betreffende Organ typisches Erscheinungsbild auf. Speziell dem Melanom wurde die Fähigkeit zugesprochen, histologisch einen pseudopapillären Tumor imitieren zu können. Absiedlungen eines Merkel-Zell-Karzinoms weisen Ähnlichkeiten mit primären neuroendokrinen Tumoren auf, können jedoch mittlerweile meist sicher identifiziert werden ⁶.

Bestimmte immunhistochemische Stains können bei der Differentialdiagnose zwischen verschiedenen Neoplasien des Pankreas hilfreich sein. So ist ein positiver Befund für die Cytokeratine 7 und 20 für das Adenokarzinom charakteristisch, das CD 3 und 20 für ein Lymphom, HMB-45 und S100 für eine Absiedlung eines Melanoms und Östrogen für das Mammakarzinom ⁶².

3. Patienten und Methodik

Im Zeitraum zwischen 1991 und 2006 wurden im Klinikum Großhadern der LMU München 18 Patienten behandelt, bei denen eine Metastase im Pankreas aufgetreten war. 16 dieser Fälle konnten in der vorliegenden Studie retrospektiv analysiert werden. Die verbleibenden zwei Patienten wurden nicht in die Studie integriert, da bei beiden kein histologisch gesicherter Nachweis eines sekundären Tumors im Pankreas vorlag. Es erfolgte jeweils weder eine Metastasektomie noch eine Biopsie - der Verdacht auf eine Raumforderung wurde lediglich anhand der Bildgebung gestellt.

3.1. Fragestellung

Es existieren bislang nur sehr wenige umfassende Studien zur Problematik der Pankreasmetastasen. Dies mag drei Hauptgründe haben: erstens sind solitäre Filialisierungen in das Pankreas seltene Ereignisse, ohne Anwesenheit eines simultan weit fortgeschrittenen Tumorwachstums in anderen Organen, zweitens waren Resektionen an der Bauchspeicheldrüse aus technisch-chirurgischen Gründen bis vor einigen Jahren noch mit hoher Mortalität und Morbidität vergesellschaftet und drittens gestaltete sich in der Vergangenheit die diagnostische Sicherung eines solitären Befalls meist schwierig. Es konnte jedoch in mehreren aktuellen Publikationen gezeigt werden, dass Resektionen am Pankreas mit immer niedrigeren Komplikationsraten durchgeführt werden können. Somit muss auch die Rolle, die die Chirurgie mit kurativem Anspruch in der Behandlung von Pankreasmetastasen spielt, neu definiert werden. Die vorliegende Arbeit soll hierzu einen Beitrag leisten, wobei folgende Aspekte Gegenstand der Erörterung sein sollen:

- 1.) Ist eine Metastasektomie bei Filialisierungen in das Pankreas sinnvoll?**
- 2.) Kann eine Lebenszeitverlängerung bzw. eine Verlängerung des tumorfreien Überlebens erreicht werden?**
- 3.) Bestehen Zusammenhänge zwischen der Art des Primärtumors und der Überlebenszeit?**
- 4.) Sind Pankreasresektionen in Bezug auf die Morbidität vertretbar?
Können Kriterien definiert werden, die eine Indikationsstellung ermöglichen?**

Zur Erörterung dieser Problematik wurden eigene Ergebnisse ausgewertet und Analysen anderer Autoren gegenübergestellt.

3.2. Datenerhebung

Die Erhebung der Daten erfolgte retrospektiv anhand der Patientenakten und der Arztbriefe. Darüber hinaus wurden die radiologischen Befunde, die Operationsberichte und die pathologischen Befundberichte ausgewertet. Sofern die Patienten nach ihrer Behandlung nicht mehr in Großhadern vorstellig wurden, mussten in weiteren Institutionen Nachforschungen angestellt werden, seien es andere Kliniken,

onkologische Fachpraxen oder Hausarztpraxen. In einzelnen Fällen wurden Angehörige und Patienten selbst befragt. Leider gelang es aufgrund der teilweise über sechzehn Jahre zurückliegenden Fälle nicht, die Lebensqualität anhand von standardisierten Bögen lückenlos zu erheben.

Bei der Datenerhebung konnten zahlreiche Aspekte der Krankengeschichte beleuchtet werden, wobei ein besonderes Augenmerk auf die chirurgische Therapie und das Outcome gelegt wurde. Um eventuelle Zusammenhänge zu eruieren, wurden Primärtumor und Zeit bis zur Diagnose der Metastase ausgewertet. Im Hinblick auf die Fragestellung dieser Arbeit wurde die Krankengeschichte mit aufgetretenen Metastasen und Rezidiven nach der Vorstellung im Klinikum Großhadern dargestellt. Auch Aspekte der Diagnostik, der Symptomatik, der Histopathologie, der Tumorgroße und der Lokalisation fanden Eingang in die Auswertung. Stichtag der Datenauswertung war der 01.03.2010. Zur Berechnung der Überlebenswahrscheinlichkeiten wurde die Methode nach Kaplan-Meier angewendet.

Um die Operationskomplikationen zu standardisieren, wurde die 2004 von Dindo et al. vorgeschlagene Klassifikation herangezogen. Die Autoren unterteilen chirurgische Komplikationen hierbei in fünf Grade ⁶³:

Grad	Definition
I	Jede Abweichung vom normalen postoperativen Ablauf, die keine chirurgische, endoskopische, radiologische oder medikamentöse Intervention erfordert (ausgenommen Antiemetika, Antipyretika, Analgetika, Diuretika, Elektrolyte und Physiotherapie)
II	Medikamentöse Therapie abweichend von den unter I genannten Pharmaka
IIIa	Chirurgische, endoskopische oder radiologische Intervention erforderlich, ohne Allgemeinanästhesie
IIIb	Chirurgische, endoskopische oder radiologische Intervention erforderlich in Allgemeinanästhesie
IVa	Lebensbedrohliche Komplikation – Dysfunktion eines Organs
IVb	Lebensbedrohliche Komplikation – Multiorganversagen
V	Tod des Patienten

Tabelle 3.2.a : Klassifikation chirurgischer Komplikationen nach Dindo et al. ⁶³

3.3. Ausschlusskriterien

Ausschlusskriterien waren zum Einen eine direkte Tumorinvasion in benachbarte Strukturen per continuitatem und zum Anderen ein fehlender histologischer Nachweis. Zwei der insgesamt 18 Fälle konnten daher nicht in das Kollektiv aufgenommen werden. Die angenommene Filialisierung trat beim ersten dieser Patienten nur in der Positronenemissionstomographie zu Tage, beim Anderen stellte sich eine Raumforderung zwar in den gängigen bildgebenden Verfahren und der Gastroskopie dar, doch die durchgeführte Biopsie erbrachte kein verwertbares Material.

3.4. Allgemeine Daten

Zehn Patienten waren weiblichen Geschlechts, sechs männlich. Das mittlere Alter zum Zeitpunkt der Vorstellung im Klinikum Großhadern aufgrund der Metastase lag bei 59,2 Jahren; der jüngste Betroffene war bei der Operation 40 Jahre alt, der Älteste 78. Zwei Patienten lagen in der Altersgruppe von 40 bis 50 Jahren, sieben in der Gruppe von 50 bis 60 Jahren, fünf in der Gruppe von 60 bis 70 Jahren und zwei in der Altersgruppe von 70 bis 80 Jahren. Keiner war über 80 Jahre alt, als die Diagnose der Pankreasmetastase gestellt wurde.

15 Patienten wurden operiert, neun hiervon mussten sich aufgrund eines Pankreaskopfbefalls einer Pankreatoduodenektomie nach Kausch-Whipple unterziehen. In fünf Fällen wurde die Pankreasmetastase im Bereich des Pankreaskorpus oder –schwanzes diagnostiziert; hier wurde dementsprechend eine Pankreaslinksresektion durchgeführt, wobei bei vier Betroffenen zusätzlich die Milz exstirpiert wurde. Bei einem Patienten musste eine Pankreatektomie durchgeführt werden, da mehrere Raumforderungen in verschiedenen Arealen des Pankreas festgestellt wurden. Der Magen blieb ihm allerdings erhalten (siehe Abb.3.3.a).

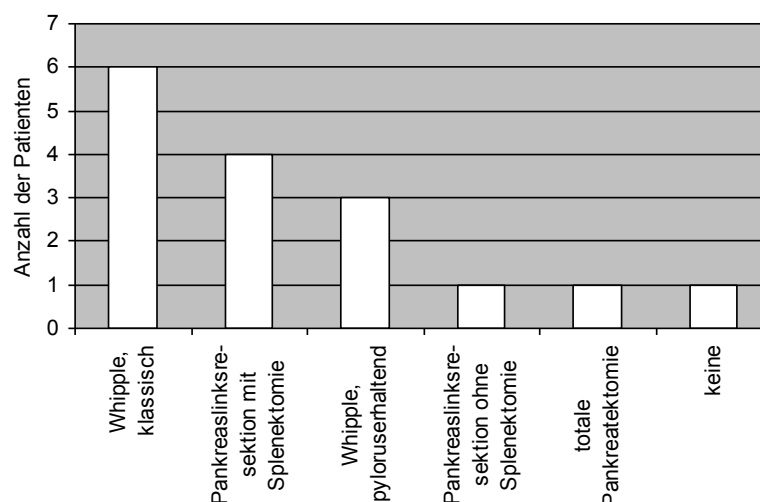


Abbildung 3.3.a: Häufigkeit der angewandten Operationsverfahren

Die Metastasen im Pankreas hatten ihren Ursprung in verschiedenen Primärtumoren. Am weitaus häufigsten ging ein Nierenzellkarzinom voraus, in unserem Krankengut insgesamt neun Mal. Ein Adenokarzinom der Gallenblase und ein Leiomyosarkom konnten in jeweils zwei Fällen als Primarius ausgemacht werden. Alle anderen Primärtumoren traten jeweils nur einmal auf, im Einzelnen waren dies: ein medulläres Schilddrüsenkarzinom, ein malignes Melanom und ein Osteosarkom (siehe Abb. b)

Primärtumoren	Anzahl
Nierenzellkarzinom	9
Adenokarzinom der Gallenblase	2
Leiomyosarkom	2
Medulläres Schilddrüsenkarzinom	1
Malignes Melanom	1
Osteosarkom	1

Tabelle 3a: Häufigkeit der einzelnen Primärtumoren

3.5. Anmerkungen zur Diskussion

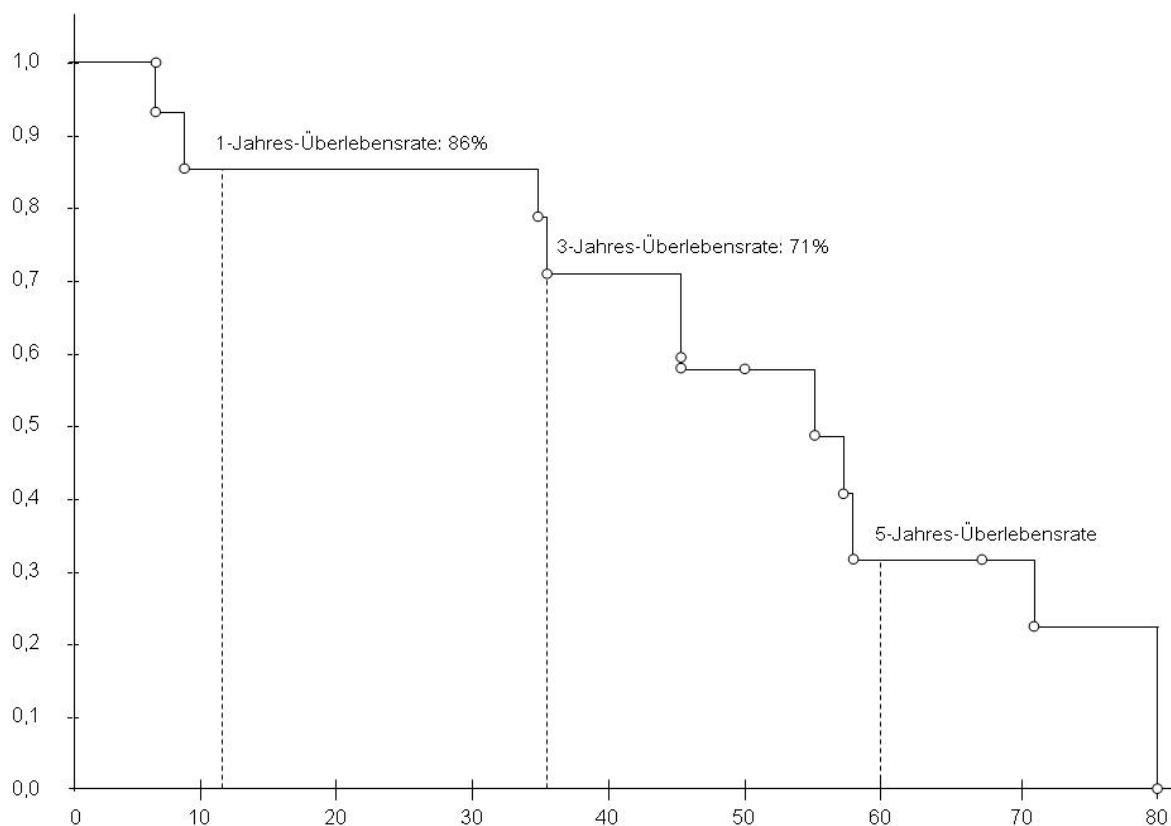
Bei dem in dieser Untersuchung besprochenen Krankheitsbild handelt es sich um eine absolute Rarität - damit einhergehend existieren nur geringe Fallzahlen, selbst an großen Kliniken und über einen langen Zeitraum. Da das mathematisch-statistische Signifikanzniveau infolgedessen eingeschränkt ist, soll die vorliegende Arbeit in erster Linie deskriptiven Charakter haben.

Um die eigenen Ergebnisse im richtigen Kontext diskutieren zu können erfolgte eine ausgiebige Literaturrecherche zum Thema der chirurgischen bzw. onkologischen Therapie bei Vorliegen eines isolierten metastatischen Befall des Pankreas. Die Recherche wurde mit Hilfe der medizinischen Datenbank „Medline“ durchgeführt. Anhaltspunkte für die Auswahl an Literatur waren Aktualität und ausreichende Qualität. Auf die Berücksichtigung von Einzelfallbeschreibungen wurde nach Möglichkeit verzichtet, allerdings fanden manche Raritäten nur in dieser Art der Publikation Erwähnung.

4. Ergebnisse

4.1. Gesamtüberleben

Von den untersuchten 16 Patienten ist in 15 Fällen eine Pankreasresektion durchgeführt worden. Vier Patienten aus dieser Gruppe sind zum Stichtag der Datenerhebung am Leben, nur bei einem ist seit Metastasektomie eine weitere Tumormanifestation ausgeblieben. Folgende Kaplan-Meier-Analyse gibt zunächst einen Überblick über das Gesamtüberleben der operierten Patienten.



Gesamtüberlebenszeit in Monaten nach Resektion der Pankreasmetastase

Abbildung 4a: Kaplan-Meier-Analyse für die Gesamtheit an operierten Patienten

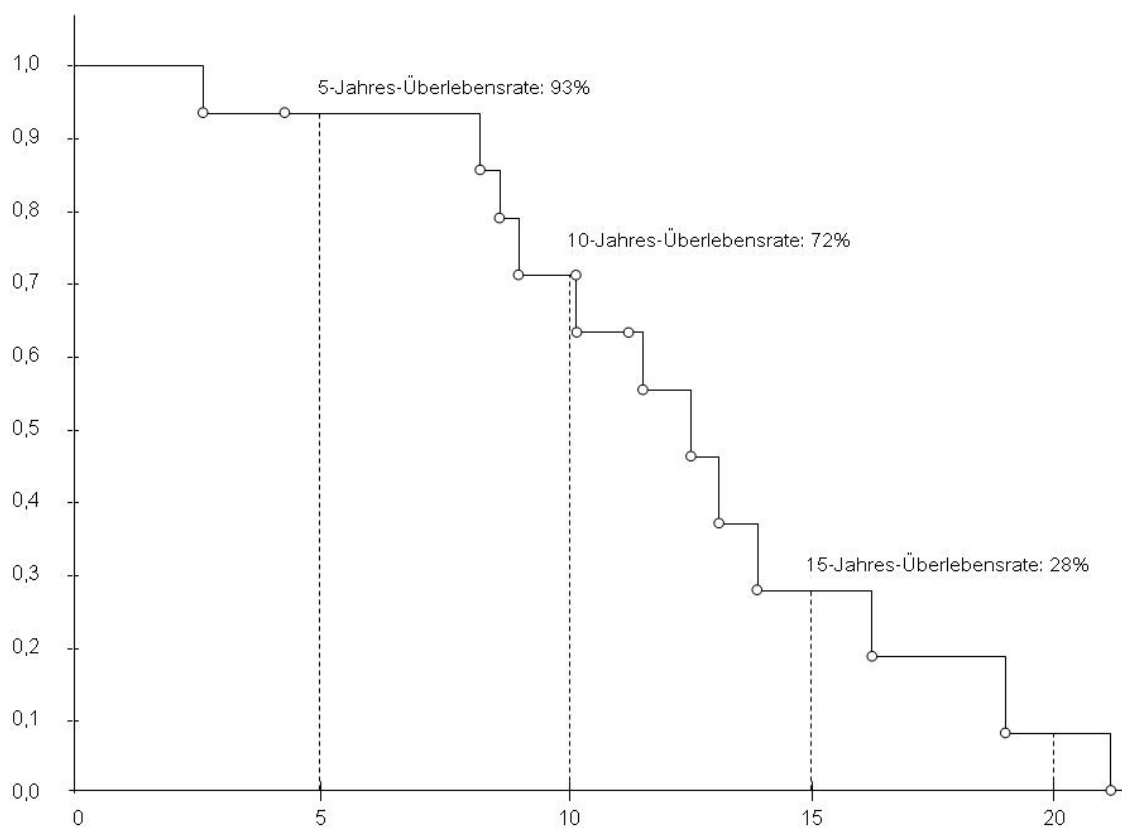
Die mittlere Überlebensdauer der verstorbenen Patienten beträgt 44 Monate (Median 46 Monate), wobei die kürzeste Überlebenszeit bei sieben Monaten und die Längste bei 80 Monaten liegt. Die Nachbeobachtungszeiträume der Patienten, die nach wie vor am Leben sind, erstrecken sich von sieben bis zu 73 Monaten, die mittlere Nachbeobachtungszeit beläuft sich auf 49 Monate (Median 54 Monate).

Folgende Überlebensraten gehen aus der Kaplan-Meier-Schätzung hervor (eine Pa-

tientin wurde nicht operiert, ihre Überlebenszeit von 29 Monaten ging nicht in die Berechnung mit ein):

Einjahres-Überlebensrate: 86%
Dreijahres-Überlebensrate: 71%
Fünfjahres-Überlebensrate: 33%

Der unten abgebildeten Kaplan-Maier-Analyse liegen die Überlebenszeiten nach Resektion des Primärtumors zu Grunde. Hier sind ebenfalls nur die Fälle enthalten, in denen eine Pankreasresektion stattgefunden hat. Es ergibt sich eine Fünfjahres-Überlebensrate von 93% und eine Zehnjahres-Überlebensrate von 72%.



Überlebenszeit nach Resektion des jeweiligen Primärtumors in Jahren

Abbildung 4.1.b: Kaplan-Maier-Analyse aller pankreatektomierten Patienten bezogen auf das OP-Datum des Primärtumors

4.1.1. Überlebenszeiten in Abhängigkeit vom Alter

Für die Patienten dieser Studie konnte keinerlei Korrelation zwischen Alter und Überlebenszeit festgestellt werden.

4.1.2. Überlebenszeiten in Abhängigkeit vom Geschlecht

Im Krankengut (n=16) sind zehn Frauen und sechs Männer enthalten. 30% der Frauen (n=3) sind noch am Leben, 7 bis 67 Monate nach der Pankreasresektion, von den männlichen Patienten sind alle bis auf einen verstorben (n=1/6). Seine Nachbeobachtungszeit beläuft sich auf 73 Monate.

Geschlecht	Status	Anzahl	Überlebenszeit
weiblich	lebt	3 (n=10)	7, 50, 67 M.
weiblich	verstorben	7 (n=10)	7, 9, 29, 46, 55, 57, 71 M.
männlich	lebt	1 (n=6)	73 M.
männlich	verstorben	5 (n=6)	35, 36, 46, 58, 80 M.

Tabelle 4.1.a: Geschlecht und Alter der Patienten

4.2. Lokalisation und Größe der Pankreasmetastasen

4.2.1. Tumordurchmesser:

Der mittlere Tumordurchmesser aller Fälle liegt bei 2,9 cm (Median 2,6 cm), wobei zu beachten ist, dass dies ein fiktiver Wert ist, der über die Berechnung der einzelnen Volumina ermittelt wurde. Die meisten Tumormassen waren von amorpher Gestalt, deren Größe im pathologischen Bericht in drei Dimensionen angegeben wurde. Einige wiesen eine kugelige Form auf, deren Durchmesser nur in einer Dimension verzeichnet war. Um alle Raumforderungen quantitativ vergleichen zu können, wurde bei Ersteren näherungsweise von einer ellipsoiden Form ausgegangen und von dieser auf den Durchmesser einer entsprechenden Kugel zurückgeschlossen.

4.2.2. Lage

Die Metastasen waren bei neun Patienten (56%) im Pankreaskopfbereich, bei sechs (38%) im Schwanz- oder Corpusbereich und bei einem (6%) im ganzen Pankreas lokalisiert. Zwei der neun sekundären Tumoren im Pankreaskopfbereich infiltrierten das Pankreasparenchym vom umgebenden Weichgewebe aus, die entsprechenden Patienten waren primär an einem Gallenblasenkarzinom erkrankt. Bei einer der sechs Raumforderungen in der Schwanz-/Corpusregion handelte es sich um eine Lymphknotenmetastase ausgehend vom peripankreatischen Fettgewebe. Zweimal wurden multiple Knoten diagnostiziert, im ersten Fall wiesen sie eine Größe von ca.

1,5 cm auf und wurden nur im rechten Teil des Pankreas gefunden, im zweiten Fall waren sie im Mittel 3,5 cm groß und durchzogen das gesamte Gewebe.

4.2.3. Tumorgröße und Resektabilität

Bei 27% (n=4) der Operationen konnte der Tumor im Pankreas nicht im Sinne einer R0-Resektion entfernt werden. In drei Fällen reichte der Resektionsrand bis weniger als 1 mm an das maligne Gewebe heran, was einer R1-Situation entspricht und bei einer Patientin infiltrierte die Metastase die Vena portae, die man nicht entfernte, woraus sich eine R2- Situation ergab. Auffallend war, dass zwei der R1-Resektionen mit den größten Tumormassen in dieser Studie einhergingen. Die Erste bestand aus drei multiplen Knoten, im Mittel 3,5 cm groß und bei der Zweiten handelte es sich um eine 7,6 x 8,8 cm große Weichgewebismetastase im peripankreatischen Fettgewebe.

4.2.4. Zusammenhänge zwischen Lokalisation, Metastasengröße und Überleben

Zwischen Tumorgröße und Überlebenszeit konnte für die Patienten dieser Studie kein Zusammenhang ermittelt werden. Beispielsweise verstarben zwei Betroffene mit vergleichsweise kleinen Metastasen sehr schnell (nach sieben und neun Monaten), während der Patient, der die extrem große Raumforderung hatte (8 cm im Durchmesser), eine Überlebenszeit von 57 Monaten erreichte.

Raumforderungen im Pankreasschwanz verursachen gewöhnlich noch seltener Symptome als solche in der Kopfregeion, die sich häufig durch Kompression des intrapankreatischen Gallengangs mit konsekutivem Ikterus bemerkbar machen. Patienten mit Tumoren in der Cauda werden daher später auf diese aufmerksam, weshalb nahe liegt, dass sich bis zur Diagnosestellung in der Regel ein größeres Tumorumfolum entwickelt hat. Die Tendenz zur früher auftretenden Symptomatik bei Tumoren im Pankreaskopf zeigt sich in unserer Analyse bestätigt (siehe Abschnitt „*Symptome in Abhängigkeit von der Lokalisation*“), für ein entsprechend kleineres Volumen konnte jedoch kein klarer Zusammenhang ermittelt werden, obgleich die weitaus größte Metastase mit 8 cm im Durchmesser in der Region des Pankreasschwanzes zu finden war.

Auch zwischen der Zeit bis zum Auftreten der Metastase und der Größe bestand kein ableitbarer Zusammenhang (siehe Tab. 4.2.a)

4. Ergebnisse

Größe der Metastase (cm)	Lokalisation	Zeitspanne* (Monate)
multipel (je ca. 1,5)	Kopf	121
2,6	Kopf	45
2,0	Kopf	203
2,4	Kopf	74
4,4	Kopf	42
1,5	Kopf	31
4,5	Kopf	104
2,3	Kopf	148
2,0	Kopf	25
1,8	Corpus/Schwanz	50
3,5	Schwanz	3,5
3,4	Corpus	73
3,3	Schwanz	155
8,0	Schwanz	67
2,5	Schwanz	146
multipel (je ca. 3,5)	Kopf & Schwanz	97

Tabelle 4.2.a: Metastasenlokalisierung, -größe und Zeitspanne zwischen Resektion des Primärtumors und der Pankreasmetastase (*)

Von den neun Patienten mit Pankreaskopfmastasen sind 88% verstorben (n=7/9), von denjenigen mit Schwanz- oder Corpusbefall 83% (n=5/6). Einzelheiten zu den Überlebenszeiten sind der Tabelle 4.2.b zu entnehmen:

Lokalisation	Status	Nachbeobachtungszeit (Monate)
Kopf	am Leben (n=2)	7, 67 M.
Kopf	verstorben (n=7)	im Mittel 40 M. (median 46 M.)
Corpus/Schwanz	am Leben (n=1)	73 M.
Corpus/Schwanz	verstorben (n=5)	im Mittel 49 M. (median 46 M.)
Multipel in Kopf und Schwanz	am Leben (n=1)	50 M.

Tabelle 4.2.b: Metastasenlokalisierung und Überlebenszeit

4.3. Primärtumoren

Sechs verschiedene Primärtumorentitäten sind in der vorliegenden Studie histologisch nachgewiesen worden. Es handelt sich dabei um insgesamt neun Nierenzellkarzinome, zwei Adenokarzinome der Gallenblase, zwei Leiomyosarkome, ein Melanom, ein Osteosarkom sowie ein medulläres Schilddrüsenkarzinom. Im Folgenden sollen die Krankengeschichten der Patienten in Abhängigkeit vom Primärtumor zusammengefasst werden und mögliche Unterschiede in Bezug auf den Erfolg der Pankreasresektion dargestellt werden.

4.3.1. Patienten mit einem Nierenzellkarzinom

Bei neun von sechzehn Patienten (56,3%) saß der Primärtumor in der Niere (Patienten 1 bis 9). Fünf Patienten mit Nierenzellkarzinom (NZCa) waren weiblich, vier männlich. Das mittlere Alter der Nierentumorpatienten betrug zum Zeitpunkt der Pankreasresektion 62,4 Jahre (Median 57). Alle Patienten hatten sich primär einer Nephrektomie unterziehen müssen. Bei drei von ihnen hatten sich in der jeweils contralateralen Niere Metastasen entwickelt, was in allen Fällen eine Teilresektion nach sich zog. Einer Patientin wurden beide Tumoren einzzeitig entfernt – sie hatte sich bereits zur Primäroperation mit einer Absiedlung in der contralateralen Niere vorgestellt.

Die mittlere Metastasengröße maß 2,6 cm (Median 2,6 cm) zum Zeitpunkt der Diagnose. Sieben Mal war das Pankreas von einer einzelnen Metastase infiltriert, zwei Mal wurden multiple Knoten festgestellt, in einem Fall befanden sie sich in der gesamten Bauchspeicheldrüse verteilt, im Anderen wurden nur im Kopf mehrere Knötchen einer Größe von 1,5 cm diagnostiziert.

Patient	Alter bei Diagnose	Geschlecht	Lokalisation im Pankreas	Größe in cm	OP
1	55 J.	M	Kopf	1,5 (multipel)	Whipple
2	57 J.	W	Kopf/Schwanz	3,5 (multipel)	Pankreatekt.*
3	51 J.	W	Kopf	2,6	Whipple
4	77 J.	M	Corpus/Schwanz	1,8	Linksres.
5	67 J.	M	Kopf	2,0	Whipple*
6	55 J.	W	Kopf	2,4	Whipple*
7	78 J.	W	Schwanz	3,5	keine
8	54 J.	M	Corpus	3,4	Linksres.
9	65 J.	W	Schwanz	3,3	Linksres.

Tabelle 4.3.a: durchgeführte Operationen bei den Nierenzellkarzinompatienten (*: pylorusershaltend), in Beziehung gesetzt zu Alter, Geschlecht, Lokalisation im Pankreasgewebe und Größe der Metastase

Lokalisiert waren die Metastasen nach Nierenzellkarzinomen viermal im Kopf, viermal im Corpus/Schwanzbereich und einmal im gesamten Pankreas. Demzufolge wurden vier Whipple-Operationen durchgeführt – zwei davon pyloruserhaltend, drei Linksresektionen und eine Pankreatektomie. Eine Patientin wurde nicht operiert, da sie zuvor zusätzlich an einem Colonkarzinom erkrankt war. Bezüglich der Lokalisation der Pankreasmetastase spielte es keine Rolle, ob sich das Nierenzellkarzinom rechts oder links befand.

Patient	Vorhergehende Metastasen *	Nachfolgende Metastasen **
1	Keine	Leber, Lunge
2	Schilddrüse, contralaterale Niere, Mediastinum, Lunge	Lunge, Herz, Hirn
3	Keine	keine
4	Keine	Keine
5	Keine	Hirn, Knochen, Lunge
6	Peritoneum, Lunge	Gl. parotis, Kleinhirn, Schilddrüse, Lunge
7	Schilddrüse	Leber
8	Schilddrüse, contralaterale Niere	contralat.Niere, Nebenniere, Hirn, Mediastinum, Hypopharynx, Leber
9	contralaterale Niere	Lunge, Knochen, Leber

Tabelle 4.3.b: Zweit- und Drittmetastasen bei Nierenzellkarzinompatienten (*: Filiae, die zeitlich vor der Pankreasmetastase aufgetreten waren, **: Filiae, die danach diagnostiziert wurden)

Vier Nierenzellkarzinompatienten waren vor der Pankreasmetastase tumorfrei. Bei den restlichen fünf waren - abgesehen von den bereits erwähnten Metastasen in der contralateralen Niere – Filialisierungen in der Schilddrüse, in der Lunge, in mediastinalen Lymphknoten oder im Peritoneum anamnestisch festgestellt worden. Bei sieben Patienten entwickelten sich nach der Behandlung am Pankreas weitere Absiedlungen in anderen Organen, hauptsächlich in der Lunge oder der Leber, aber auch in der Glandula parotis, im Kleinhirn, in der Schilddrüse, im Knochen oder im Hypopharynx (siehe Tab. 4.2.b). Die verbleibenden zwei sind bisher tumorfrei. All diejenigen, bei denen in der Vorgeschichte bereits eine Filialisierung aufgetreten war, wurden auch nach der Entfernung der Pankreasmetastase Opfer erneuter Manifestation des Tumorleidens.

Fünf der neun Patienten mit einem Nierenzellkarzinom als Primarius erhielten im Verlauf ihrer Erkrankung eine adjuvante Therapie. Aufgrund der Tatsache, dass bisher keine suffiziente Chemotherapie bei dieser Entität nachgewiesen wurde, sind die Therapieregime bei den beschriebenen Fällen entsprechend heterogen verteilt:

Patient	Therapie	bei Metastasen in:
1	Immunchemotherapie (<i>Dexniguldipin, Interferon</i>)	Leber, Lunge
2	Chemoembolisation Vakzinierungstherapie Immunchemotherapie Vakzinierungstherapie	Leber Primärtumor contralat. Niere Pankreas
3	Keine	
4	Keine	
5	Keine	
6	Immunchemotherapie	Peritonealkarzinose
7	Keine	
8	Bestrahlung Chemotherapie (<i>Interleukin, Interferon</i>)	Schilddrüse, Kleinhirn contralat. Niere, Nebenniere, Mediastinum, Hypopharynx, Leber
9	Chemotherapie	Lunge, Knochen, Leber

Tabelle 4.3.c: adjuvante Therapie bei den Nierenzellkarzinompatienten

Von den insgesamt neun Patienten dieser Gruppe sind zum Zeitpunkt der letzten Datenerhebung vier Patienten noch am Leben und in gutem Allgemeinzustand, 7, 50, 67 bzw. 73 Monate nach der Operation. Die übrigen fünf Patienten sind verstorben, nach 29, 35, 46, 46 und 58 Monaten. Die Patientin, deren Pankreasmetastase nicht reseziert werden konnte, verstarb 29 Monate nach deren Diagnose (siehe Abb. g). Die Zeit, die von der Operation des Nierenzellkarzinoms bis zur Diagnose der Pankreasmetastase verging, betrug im Mittel 112 Monate bzw. 9,3 Jahre (Median 97 Monate).

Patient	Zeit* in Monaten	Überleben in Monaten	Status
1	121	46	T
2	97	50	L
3	45	7	L
4	50	73	L
5	203	58	T
6	74	67	L
7	188	29	T
8	73	35	T
9	155	46	T

Tabelle 4.3.d: Zeitspanne zwischen Auftreten des Primärtumors und der Metastase (*) bei Nierenzellkarzinompatienten (T: verstorben, L: am Leben)

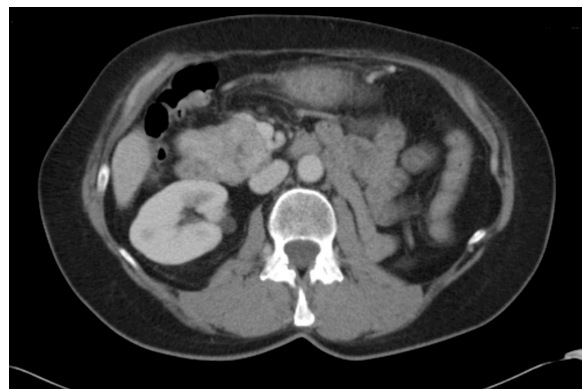


Abbildung 4.3.a: CT-Aufnahmen des Patienten 2 mit drei Metastasen im Pankreas. In diesem Fall war eine Pankreatektomie erforderlich

4.3.2. Patienten mit einem Adenokarzinom der Gallenblase

In zwei Fällen handelte es sich beim Primärtumor um ein Adenokarzinom der Gallenblase. Die betreffenden Patienten waren beide weiblich und zum Zeitpunkt der Diagnosestellung der Pankreasmetastase 65 bzw. 50 Jahre alt. Beide Patientinnen sind zwischenzeitlich verstorben; die Überlebenszeiten betragen 55 bzw. 71 Monate. Primär erfolgte jeweils eine Cholezystektomie ohne weitere Leberteilresektion. Beide sekundäre Tumore infiltrierten das Pankreas vom umliegenden Weichgewebe aus, lokalisiert zwischen Pankreaskopf und Ductus choledochus bzw. Leberpforte. Im ersten Fall trat die Zweitmanifestation 42 Monate nach Primärdiagnose des Karzinoms auf. Bei der zweiten Patientin wurde die Metastase 25 Monate nach der Primär-OP in den üblichen Verfahren diagnostiziert und per Biopsie belegt. Interessant hierbei ist, dass sich ihre Größe unter Bestrahlung mit 45 Gy und Chemotherapie (drei Zyklen Cisplatin und Gemzar) kontinuierlich verringerte - es konnten im Resektat letztendlich keine Tumorzellen mehr nachgewiesen werden.

Keine der Patientinnen mit Gallenblasenkarzinom hatte vor der Manifestation der Pankreasmetastasen anderweitige Metastasierungen. 20 Monate nach der Pan-

kreasoperation stellte man bei der Ersten allerdings Leberfiliae fest, die zunächst mit einer Radiofrequenzablation behandelt und später reseziert wurden. Zusätzlich wurde ein Rezidiv im Gallenblasenbett diagnostiziert. Bei der zweiten Patientin kam es im Verlauf der Tumorprogression zu einer Peritonealkarzinose.

4.3.3. Patientin mit einem Leiomyosarkom des Uterus

Eine 65jährige Patientin stellte sich im Klinikum Großhadern mit einer Metastase im Pankreasschwanz vor, die sich infolge eines Leiomyosarkoms im Uterus entwickelt hatte. Es handelte sich um eine das Pankreas infiltrierende Lymphknotenmetastase aus dem peripankreatischen Fettgewebe, die bereits die erhebliche Größe von 8cm im Durchmesser aufwies. Nach der Hysterektomie waren 67 Monate verstrichen, bis es zur Diagnosesicherung dieser Zweitmanifestation des Leiomyosarkoms kam. Bei einer gastrokopischen Untersuchung fiel eine Impression des Magens an der Corpushinterwand auf, die sich auf die entsprechende Metastase zurückführen ließ. Zeitgleich kam es zur Diagnose einer Lebermetastase im Segment 6, die trotz Chemotherapie (EIA 100%) progredient war, woraufhin sich die Patientin einer Pankreaslinksresektion mit Splenektomie und Lebersegmentresektion unterziehen musste. Aufgrund des ausgedehnten Befunds ließ sich allerdings nur eine R1-Resektion erzielen.

Vor dieser Operation hatten sich keine anderen Metastasen gezeigt, drei Jahre später traten jedoch Neubildungen in der Halswirbelsäule auf, die einer chirurgischen und chemotherapeutischen Therapie zugeführt wurden. Im weiteren Verlauf entwickelte sich daraufhin erneut eine Raumforderung in der Leber, die auf Wunsch der Patientin nicht reseziert wurde. Zum Zeitpunkt der Datenerhebung war die Erkrankte am Leben, 57 Monate nach Entfernung der Lymphknotenmetastase im peripankreatischen Gewebe.



Abbildung 4.3.b: CT-Aufnahme einer Metastase in Pankreasregion bei einer Vorgeschichte mit Uterus-Leiomyosarkom. Die Lymphknotenmetastase liegt im peripankreatischen Fettgewebe und erreicht die erhebliche Größe von 8 cm im Durchmesser

4.3.4. Patient mit einem Leiomyosarkom des Knochens

Ein Patient war an einem Leiomyosarkom des rechten Innenknöchels erkrankt. Er hatte zum Zeitpunkt der Diagnose der Pankreasneoplasie ein Alter von 62 Jahren. Symptome wurden von Seiten des Patienten verneint. Die 2,0 x 3,0 cm große Raumforderung im Pankreasschwanz war primär mittels Ultraschall entdeckt worden.

Zwischen primärer Tumorexstirpation und Pankreasschwanzresektion vergingen 146 Monate, während denen allerdings bereits andere Metastasen im Mediastinum und in der Lunge reseziert worden waren. Im weiteren Verlauf traten Tumormanifestationen im Oberschenkel, im Musculus masseter und erneut in der Lunge auf, worauf der Patient einer Chemotherapie (vier Zyklen Adriblastin und Ifosfamid) unterzogen wurde.

Der Patient verstarb 80 Monate nach der Pankreasschwanzresektion.

4.3.5. Patient mit einem Osteosarkom

Ein 40-jähriger Patient stellte sich mit einer 4,5 cm großen Metastase im Pankreaskopfbereich vor, der ein Osteosarkom des linksseitigen Os sacrum 104 Monate vorausging. In der Vorgeschichte hatte sich keine andere Metastase manifestiert, wohl aber im weiteren Verlauf nach durchgeführter Whipple-OP: Sowohl in den Rippen als auch in der Halswirbelsäule entwickelten sich Absiedlungen des Osteosarkoms.

Eine Chemotherapie wurde jeweils nach Diagnose des Primärtumors und im Anschluß an die Pankreasresektion verabreicht. Simultan erfolgte für alle metastatischen Läsionen eine lokale Bestrahlung.

Der Patient starb 36 Monate nach der Whipple-OP an den Folgen seines fortschreitenden Tumorleidens.

4.3.6. Patientin mit einem malignen Melanom

Über zwölf Jahre (148 Monate) nach Diagnose eines malignen Melanoms entwickelte sich bei einer zu diesem Zeitpunkt 58 Jahre alten Patientin eine Metastase im Pankreaskopf. Während des Eingriffs wurde eine Infiltration der Vena portae festgestellt, wodurch eine R0-Resektion nicht mehr im Rahmen des Möglichen lag. Unmittelbar nach der R2-Resektion kam es bei der Patientin zu einer ausgedehnten Filialisierung der Leber, was den ungünstigen Krankheitsverlauf bedingte.

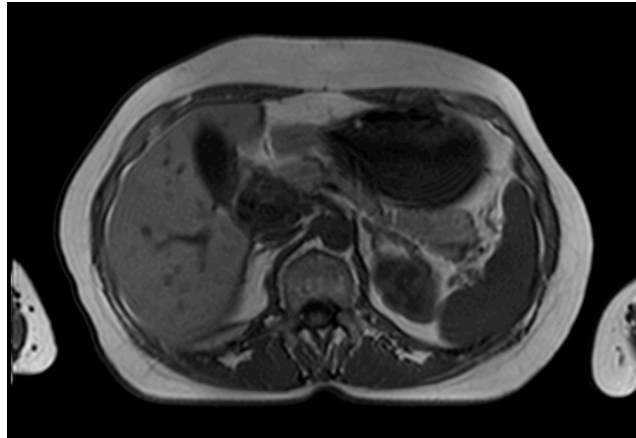


Abbildung 4.3.c: Metastase eines malignen Melanoms im Pankreaskopf.

Die Patientin erhielt nach R2-Resektion eine palliative Chemotherapie (vier Zyklen DTIC) und Hyperthermie. Nichtsdestotrotz wuchs der Tumor in der Leber rasch, die Patientin verstarb neun Monate nach o.g. Eingriff.

4.3.7. Patientin mit medullärem Schilddrüsenkarzinom

Nach Anamnese eines medullären Schilddrüsenkarzinoms kam es bei einer 44-jährigen Patientin, 25 Monate nach Thyroidektomie, zu einer sekundären Tumormanifestation im Pankreaskopf. Auf die vorgenommene Pankreatikoduodenektomie folgte schon bald die Diagnose weiterer Filiae in der Wirbelsäule und in der Leber, was die äußerst kurze Überlebenszeit von nur sieben Monaten bedingte.

4.3.8. Gegenüberstellung Nierenzellkarzinom vs. übrige Primärtumoren

Für die in Abb. 4.3.d graphisch dargestellte Untersuchung wurde das Krankengut in zwei Gruppen unterteilt: Nierenzellkarzinompatienten versus Patienten mit den übrigen Primärtumoren. Die mittlere Zeitspanne zwischen Primär-OP und Pankreasmetastasenresektion unterschied sich zwischen diesen beiden Gruppen in Anbetracht der kleinen Fallzahl nicht signifikant, bei den Nierenpatienten war sie etwas länger (112 Monate vs. 80 Monate). Zur Ermittlung der Überlebensraten wurden für beide Gruppen getrennte Kaplan-Meier-Analysen durchgeführt: Die Drei-Jahres-Überlebensrate betrug für die am Pankreas operierten Nierenzellkarzinompatienten 86% und für diejenigen mit anderen Primärtumoren 57%. Die Überlebenszeiten unterscheiden sich somit aufgrund der kleinen Fallzahl nicht signifikant.

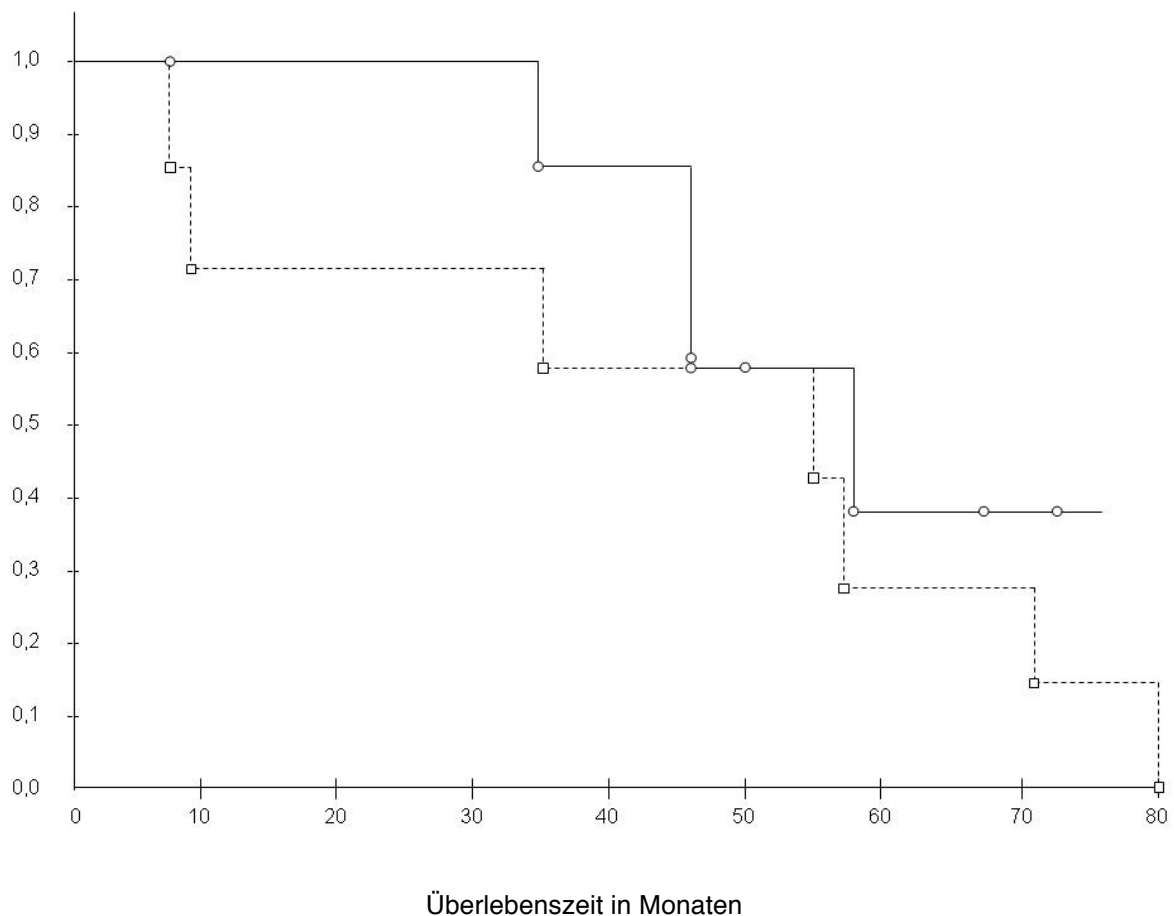


Abbildung 4.3.d: Kaplan-Meier Analyse: Gegenüberstellung Nierenzellkarzinome vs. übrige Primärtumoren

4.3.9. Zusammenfassender Vergleich der Überlebenszeiten bei unterschiedlichen Primärtumoren

Bei den Nierenzellkarzinom-Patienten verging im Durchschnitt eine lange Zeitspanne (112 Monate, Median 97), bis eine Pankreasmetastase auftrat, ebenso verhielt es sich bei Patienten mit einem Leiomyosarkom des Knochens (145 Monate), einem Osteosarkom (108 Monate) bzw. einem Melanom (144 Monate). Schon relativ kurz nach der Primäroperation zeigte sich dagegen bei Patienten mit Gallenblasen- (25 bzw. 40 Monate) und Schilddrüsenkarzinom (25 Monate) eine Pankreasmetastase.

Das maligne Melanom und das medulläre Schilddrüsenkarzinom gingen mit einer besonders kurzen Überlebenszeit einher. Hier muss bemerkt werden, dass bei Ersterem die Pankreasinfiltration schon so weit fortgeschritten war, dass die Pfortader ausgedehnt befallen war und eine geplante Lebersegmentresektion aufgrund dessen nicht mehr durchgeführt wurde. Bei der Patientin mit Schilddrüsenkarzinom waren bereits zur Primär-OP Metastasen in der Wirbelsäule nachweisbar.

Es ergibt sich folgende Überlebensstatistik:

Primärtumor	Überlebenszeit in Monaten
Nierenzell-Ca (n=9)	Im Mittel 46
Gallenblasen-Ca (n=2)	55 T, 71 T
Leiomyosarkom Uterus (n=1)	57 T
Leiomyosarkom Knochen (n=1)	80 T
Osteosarkom (n=1)	36 T
Melanom (n=1)	9 T
Schilddrüsen-Ca (n=1)	7 T

Tabelle 4.3.e: Überlebensraten differenziert nach Primärtumoren

4.4. Zusätzliche Metastasen in anderen Organen und Rezidive im Pankreas

Bei sieben der sechzehn Patienten war die Pankreasmetastase die erste Absiedlung des Primärtumors. Nur zwei dieser sieben zeigten auch nach der Pankreas-OP bis zum Stichtag der Datenerhebung keine neue Metastasenmanifestation. In neun Fällen sind vor der Pankreasmetastase schon andere Filiae aufgetreten; kein Patient dieser Gruppe blieb nach Resektion der Pankreasmetastase tumorfrei. Im Folgenden soll das Auftreten zusätzlicher Metastasen in anderen Organen in Bezug auf den Primärtumor und das Überleben dargestellt werden.

Tabelle 4.4.a gibt einen detaillierten Überblick über die Krankenhistorie der einzelnen Fälle beziehungsweise auf Tumormanifestationen in zusätzlichen Organen abgesehen vom Pankreas.

4. Ergebnisse

Patient	Primär-Tumor	Filiae vor Auftreten der Pankreasmetastase	Filiae nach Auftreten der Pankreasmetastase	Überleben (Monate)
3	NZCa	Keine	Keine	7 L
4	NZCa	Keine	Keine	73 L
5	NZCa	Keine	Hirn, Knochen, Lunge	58 T
11	GBCa	Keine	Peritonealkarzinose	71 T
1	NZCa	Keine	Leber (r), Lunge (r)	46 T
10	GBCa	Keine	Leber (r) Gallenbett	55 T
14	OS	keine	Rippen (r), HWS (r)	36 T
2	NZCa	Schilddrüse (r), contralat. Niere (r), Mediastinum (r), Lunge (r)	Lunge (c), Herz, Hirn	50 L
6	NZCa	Peritoneum (r), Lunge (c)	Parotis (r), Kleinhirn, Schilddrüse, Lunge	67 L
7*	NZCa	Schilddrüse (r)	Leber	29 T
8	NZCa	Schilddrüse (r), contralat. Niere (r)	contralat. Niere, Nebenniere, Kleinhirn, Mediastinum, Hypopharynx, Leber	35 T
9	NZCa	contralat. Niere (r)	Lunge (r), Knochen, Leber	46 T
12	LSU	Leber (r)	HWS (r), Leber	57 T
13	LSK	Mediastinum (r), Lunge (r)	M. vastus (r), M. semimembranosus (r), M. masseter (r), Lunge (r)	80 T
15**	MM	Pfortader, Leber	Pfortader, Leber	9 T
16	TCa	HWS, BWS, LWS (s)	Leber	7 T

Tabelle 4.4.a: Überleben in Bezug auf Zweit- und Drittmetastasen (*: Pankreasmetastase nicht reseziert; **: Pfortaderinfiltration wurde während der Pankreas-OP festgestellt, auf die geplante Lebersegmentresektion wurde verzichtet); r: Metastase reseziert; T: Patient verstorben; L: Pat. lebt.

4.4.1. Primärtumoren

Von den sieben Patienten, bei denen vor der Pankreasmetastase keine weiteren Metastasen diagnostiziert worden sind, hatten vier ein Nierenzellkarzinom, zwei ein Gallenblasenkarzinom und einer ein Osteosarkom. Zwei dieser Patienten blieben auch nach der Pankreasresektion ohne weitere Filialisierungen, in beiden Fällen handelte es sich beim Primarius um ein Nierenzellkarzinom. Tendenziell metastasierte das Nierenzellkarzinom oft in die Lunge (n=5), die Schilddrüse (n=4), die Leber (n=4) und die contralaterale Niere (n=4). Die übrigen Tumore bildeten bevorzugt in Leber (n=5) und Knochen (n=4) sekundäre Absiedlungen aus.

4.4.2. Kurative und palliative Resektionen

Vier von fünfzehn Resektionen konnten nicht potentiell kurativ durchgeführt werden. Es resultierten drei R1-Situationen, bei denen der Abstand zwischen Resektionsrand und Tumor weniger als einen Millimeter betrug und eine R2-Situation. Hier konnte erst im intraoperativen Schnellschnitt die Diagnose einer Metastase eines malignen Melanoms gesichert werden. Ebenfalls während der OP bestätigte sich der Verdacht auf eine Lebermetastase. Die Patientin, bei der dieses eingetreten war, verstarb nur neun Monate nach der Whipple-Operation. Einer der drei R1-resezierten Patienten ist auch 50 Monate nach Pankreasresektion noch am Leben. Die übrigen Patienten erreichten Überlebenszeiten von 57 bzw. sieben Monaten. Bei letztgenanntem Patienten hatte der Pathologe zusätzlich einen tumorbefallenen peripankreatischen Lymphknoten diagnostiziert. Dies ist der einzige Fall einer zusätzlich zur Pankreasmetastase diagnostizierten Lymphknoteninfiltration in der vorliegenden Studie. Abgesehen davon konnte bei zwei Patienten zeitgleicher extrapankreatischer Tumorbefall festgestellt werden. Es handelte sich zum Einen um eine Lebermetastase und zum Anderen um ein Rezidiv in der Niere.

4.4.3. Rezidive im Pankreas

Im Krankengut dieser Analyse existiert kein histologisch nachgewiesener Rezidivtumor innerhalb des Pankreas. Bei einem Patienten stellte sich allerdings 20 Monate nach Linksresektion in mehreren CT-Aufnahmen wieder eine Raumforderung dar. Es wurde in diesem Fall jedoch auf eine erneute Exploration verzichtet, da sich im Verlaufs-CT multiple Metastasierungen nachweisen ließen.

4.4.4. Überlebensrate in Abhängigkeit von zusätzlichen Metastasen

Bei sieben der fünfzehn operierten Patienten blieb das metastatische Geschehen nach Resektion des Primärtumors zunächst auf das Pankreas beschränkt. Zwei von ihnen sind auch nach der Entfernung dieser Tochtergeschwulste metastasenfrei geblieben und bei gutem Befinden bis zum Stichtag der Datenerhebung – 7 bzw. 73 Monate nach der Pankreasresektion. Bei den restlichen neun war die Pankreasmetastase nicht der erste sekundäre Tumor.

Das mittlere Zeitintervall zwischen der Pankreas-OP und der Behandlung der nächsten Metastase betrug im Mittel über alle Patienten 21 Monate (Median 20). Für die Patienten ohne vorherige Metastasen ergab sich entsprechend ein Wert von 38 Monaten (Median 29), für die anderen ein Wert von 11 Monaten (Median 15). Kein Patient dieser Gruppe war länger als 22 Monate metastasenfrei, wohingegen bei den Fällen, in denen das Pankreas die erste Metastasenlokalisierung war, Zeitspannen von bis zu 70 Monaten erreicht wurden.

Die zugrundeliegenden Ziffern beziehen sich jeweils auf den Zeitraum bis zur Resektion bzw. der ersten chemotherapeutischen Behandlung, da das Auftreten an sich nicht zeitlich definierbar war. Den absoluten Zahlenwerten darf also keine große Bedeutung zugemessen werden. Trotzdem ist Folgendes ersichtlich: war die Metastase im Pankreas die Erste Lokalisation nach der Diagnose des Primärtumors, verstrich nach der Metastasenresektion im Mittel ein längerer Zeitraum bis zur nächsten Tumormanifestation im Vergleich zu Patienten, bei denen vordiagnostizierte Metastasen nachweisbar waren.

Die folgende Kaplan-Meier-Analyse liefert die Überlebenszeiten unterteilt in Fälle mit bzw. ohne vorhergehende Metastasenlokalisationen:

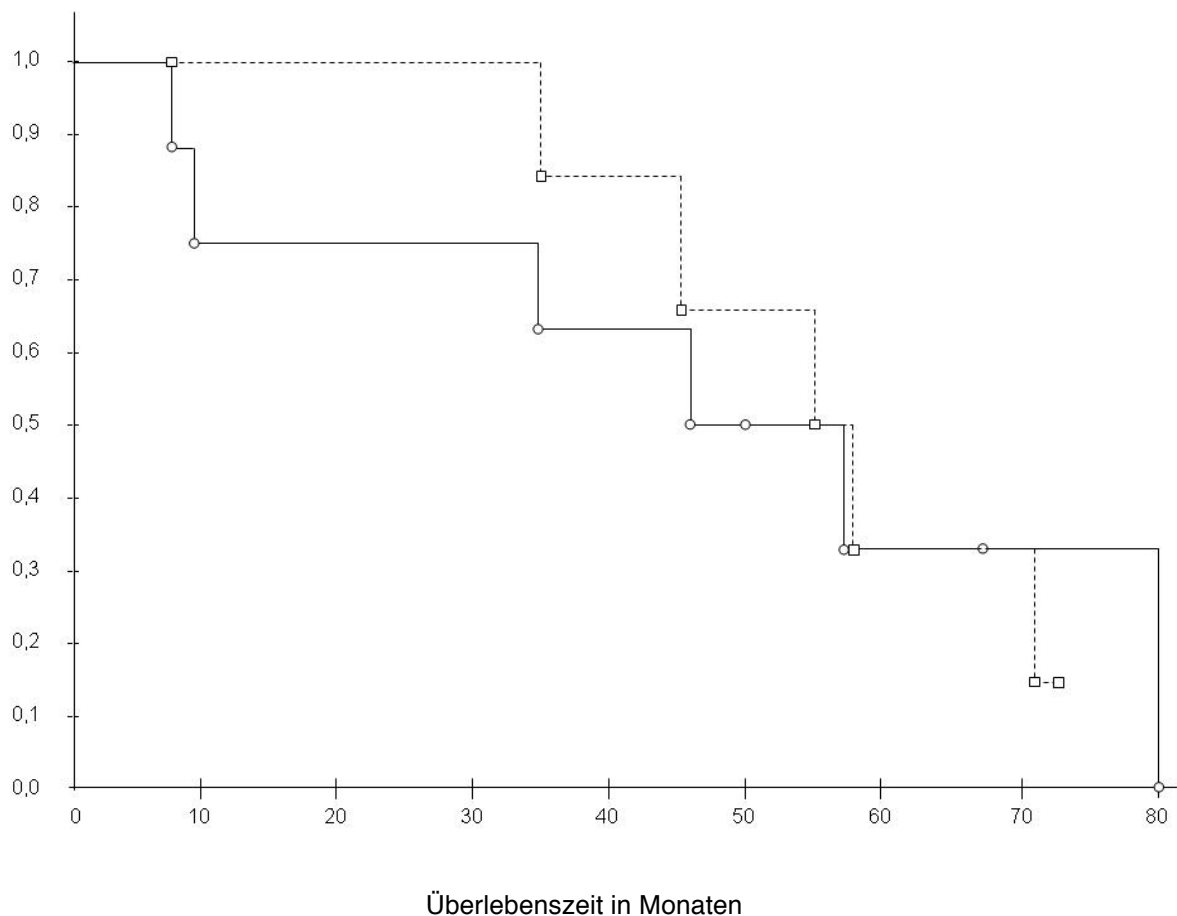


Abbildung 4.4.a: Kaplan-Meier-Analyse für Patienten ohne vorhergehend diagnostizierte Filiae (gestrichelte Linie) und mit vorausgehenden Metastasen (durchgezogene Linie)

Mithilfe obiger Analyse lassen sich die Dreijahres-Überlebensraten nach Pankreasmetastasektomie differenziert berechnen: für Fälle ohne vorhergehend diagnostizierter Filiae ergibt sich ein Wert von 83%, für Fälle, in denen der Pankreasmetastase schon Andere vorausgingen, eine Rate von 63%.

In diese Berechnung ging der Fall einer nicht resezierten Pankreasmetastase nicht mit ein. Die betreffende Patientin hatte vorher bereits Schilddrüsenfiliae und lebte nach Diagnose des Pankreastumors noch 29 Monate.

4.5. Diagnostik

4.5.1. Symptome

Acht Patienten stellten sich mit Symptomen verschiedenartiger Ausprägung vor. Häufig angegeben wurden unbestimmte, aber auch kolikartige Oberbauchschmerzen, die zum Teil zum Rücken hin ausstrahlten, Verdauungsprobleme mit Nahrungsmittelunverträglichkeit und Übelkeit. Auch die typischen Verschlusssymptome durch Kompression des Gallengangsystems waren zu beobachten. So traten in einigen Fällen ein Sklerenikterus, eine Bilirubinurie und acholische Stühle auf. Die beiden letzten Phänomene machten sich den Betroffenen selbst bemerkbar – in Form von dunklem bierbraunen Urin bzw. farblosen Stühlen.

Aufgrund der subjektiven Angaben zu diesem Punkt und der wenig ausführlichen Dokumentation sollen hier keine genauen Differenzierungen herausgearbeitet werden, was das Ausmaß und die Ausprägung der einzelnen Symptome betrifft. Zur quantitativen Auswertung wurden lediglich die folgenden vier Gruppen abgegrenzt: „keine Symptome“, „Schmerzen“, „Verdauungsprobleme“ und „Verschlusssymptomatik“.

Beschwerden in Form von Schmerzen wurden von insgesamt 5/16 Patienten angegeben, diese waren meist sowohl im Oberbauch als auch im Rücken lokalisiert. Die Ausprägung reichte von leichtem Ziehen bis hin zu kolikartigen Schmerzzuständen. Zu Verdauungsproblemen mit Übelkeit und Nahrungsmittelunverträglichkeit kam es bei 3/16 Patienten, zwei von ihnen litten auch unter Schmerzen. Von einer Verschlusssymptomatik wurde 4/16 Mal berichtet, wovon drei Patienten schmerzfrei waren. Sieben von sechzehn Erkrankten stellten sich völlig asymptomatisch zur Routineuntersuchung vor, bei der der Tumor dann zur Diagnose kam. Bei 2/16 Patienten mit Schmerzsymptomatik wurde im Zuge verschiedener Untersuchungen eine Pankreatitis diagnostiziert.

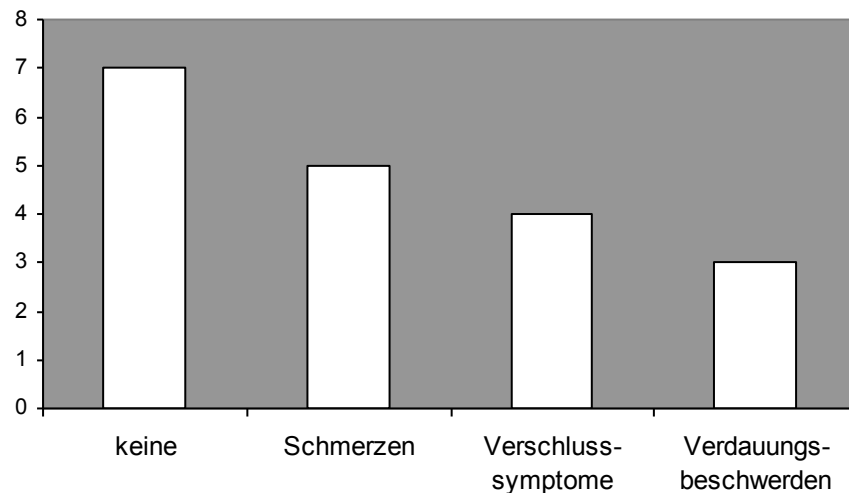


Abbildung 4.5.a: Anzahl der Patienten mit den entsprechenden Symptomen (Mehrfachangaben möglich)

Symptome in Abhängigkeit von der Lokalisation

Alle Patienten, bei denen Verschluss-symptome auftraten, hatten die Metastase im Pankreaskopf. Doch nicht alle Tumore, die sich dort befanden, verursachten Verschlüsse im Gallengangsystem. Bei vier der fünf Patienten, die unter Schmerzzuständen litten, lag die Geschwulst im Bereich des Pankreaskopfes, wie auch bei den drei Patienten, die über Verdauungsprobleme klagten. Nur einer von acht Patienten mit Befall des Pankreaskopfes war komplett asymptomatisch (Die Größe der Metastase betrug hier 2 cm), ein Anderer klagte nur über Verdauungsprobleme. Von den insgesamt fünf Patienten, die sich mit einer Pankreasschwanz- oder Corpusmetastase vorstellten, zeigte dagegen nur einer Symptome, es handelte sich hierbei um Oberbauchschmerzen. Die Patientin mit multiplen Knoten in Pankreaskopf und –schwanz war asymptomatisch.

Lokalisation	asymptomatisch	Verschluss-Symptome	Schmerzen	Verdauungsprobleme
Kopf	1	4	3	3
Schwanz/ Corpus	4	0	1	0
Kopf & Schwanz	1	0	0	0

Tabelle 4.5.a: Symptome differenziert nach Lokalisation (Mehrfachangaben)

Es lässt sich also zusammenfassend festhalten, dass sich die Symptome in der Gruppe mit Pankreaskopfbefall eindeutig häuften, während sich die Patienten mit Schwanz- oder Corpusmetastasen meist asymptomatisch vorstellten.

Symptome in Abhängigkeit von der Tumorgroße:

Bei Patienten, die Symptome zeigten, hatte der Tumor im Mittel eine Größe von 2,6 cm (Median 2,3 cm), bei den Asymptomatischen 3,5 cm (Median 3,4 cm). Der Patient, bei dem die weitaus größte Raumforderung gefunden wurde, eine 7,6 x 8,8 cm große Lymphknotenmetastase im peripankreatischen Fettgewebe, präsentierte sich völlig asymptomatisch zur Routineuntersuchung.

Durchschnittlich war also die Metastase bei den asymptomatischen Patienten etwas größer, dabei spielte es keine Rolle, um welche Symptome es sich handelte. Dieses Ergebnis ist allerdings aufgrund der hohen Standardabweichung und des erwähnten Extremwerts nicht signifikant.

4.5.2. Tumormarker

CEA:

Der Wert für den Tumormarker CEA liegt für 13 Fälle vor, für die verbleibenden drei wurde er nicht bestimmt. Überschreitet der gemessene Wert 3,0 mg/ml nicht, so befindet er sich im Referenzbereich. Im Krankengut dieser Studie zeigte sich das CEA nur bei einem einzigen Patienten erhöht. Der ermittelte Wert wurde mit 11,7 ng/ml angegeben; als Primärtumor ging der Pankreasmastase ein medulläres Schilddrüsenkarzinom voraus.

CA 19-9:

Werden beim CA 19-9 37 U/ml nicht überschritten, liegt der Marker im Normbereich. In unserer Studie war das CA 19-9 nur für elf Fälle verzeichnet. 2/11 Patienten stellten sich mit nur leicht erhöhten Werten (jeweils 45 U/ml), zwei weitere Patienten mit stark erhöhten Werten (76,6 und 123 U/ml) vor. Primärtumore waren bei Ersteren ein Nierenzell- und ein Schilddrüsenkarzinom, bei Letzteren ein Melanom und ebenfalls ein Nierenzellkarzinom. Das CA 19-9 nahm also zu 36% einen überhöhten Wert an.

4.5.3. Bildgebende Verfahren

In unserem Krankengut wurde zur Diagnosestellung in erster Linie die Computertomographie herangezogen, es lagen CT-Befunde für 14 Patienten vor. Jeder dieser Befunde erbrachte einen pathologischen Befund, bei 5/14 Patienten wurde die Darstellung einer Raumforderung jedoch nicht explizit erwähnt, wobei hier viermal von einem inhomogenen Pankreaskopf die Rede war. Die Beobachtung eines dilatierten Ductus pancreaticus erfolgte in der CT in 5/14 Fällen. Zählt man alle Merkmale, direkte und indirekte Zeichen eines Tumorbefalls hinzu (z.B. erweiterter Ductus ohne direkt nachweisbare Raumforderung), ergibt sich für die Computertomographie eine Sensitivität von 100%.

Eine magnetresonanztomographische Bildgebung wurde in acht Fällen vorgenommen; alle Aufnahmen brachten die Raumforderung zur Darstellung. Ein sonographischer Befund liegt für sieben Patienten vor, jede dieser Ultraschalluntersuchungen ließ den Verdacht auf einen Tumor im Pankreas aufkommen. Sowohl mit der MRT

als auch mit der Sonographie konnte in unserem Krankengut somit eine Sensitivität von 100% erreicht werden

Fünf ERCP's wurden durchgeführt, alle bei Patienten mit Befall des Pankreaskopfes und jeweils mit pathologischen Befunden für Gallen- oder Pankreasgang. In 2/5 Berichten werden Pankreasgangstenosen mit prästenotischer Dilatation beschrieben, ein Abbrechen des Pankreasgangs bzw. des Ductus cysticus taucht in zwei weiteren Fällen auf. Eine Choledochusstenose wurde in drei der fünf ERCP's diagnostiziert.

Andere Verfahren wie die Positronenemissionstomographie, die Gastroskopie und die Angiographie kamen nur selten zum Einsatz, Erstere in drei Fällen mit jeweils positivem Befund einer Raumforderung, die beiden Letzteren nur jeweils einmal.

4.5.4. Gewinnung von histologischem Material

Technik:

Vier Patienten wurden biopsiert, zwei davon CT-gesteuert, einer im Rahmen einer ERCP. Beim vierten Fall war in den Akten aufgrund der lange zurückliegenden Behandlung nicht verzeichnet, um welche Technik es sich handelte. Alle Proben lieferten letztendlich brauchbares Material und einen pathologischen Befund, wobei sich ein Patient einer zweiten Biopsie unterziehen musste, nachdem die erste Biopsie einen negativen Befund brachte.

Histopathologische Befunde:

Die histopathologische Differentialdiagnose zwischen einem primären Geschehen und einer Metastase gelang in allen Fällen bis auf folgende Ausnahme: ein Patient, der 10 Jahre zuvor an einem Osteosarkom erkrankt war, wurde aufgrund eines Verdachts auf Pankreatitis mit Choledochuskonkrementen operiert. Das entnommene kalkharte Gewebe aus dem Pankreas wurde zu diesem Zeitpunkt nicht richtig bewertet. Man nahm an, es handle sich um eine ossäre und chondroidale Metaplasie mit Verkalkung und mesenchymaler Proliferation. Dies hatten die Pathologen daraufhin als reaktiven Prozess nach pankreatogenen Nekrosen gedeutet. Erst als 2,5 Jahre später erneut operiert wurde, erbrachte das gewonnene histologische Material den korrekten Befund, nämlich den des zuvor bekannten Osteosarkoms.

Die Tumorzellen der Nierenzellkarzinommetastasen (n=9) wurden stets als klar- bzw. hellzellig beschrieben. War eine Charakterisierung der Kerne enthalten (n=7) so wurden diese meist als pleomorph (n=6) bezeichnet.

Die übrigen Tumore konnten histologisch eindeutig identifiziert werden.

4.6. Operationen und Komplikationen

4.6.1. Operationsverfahren

Neun der sechzehn Patienten mussten sich einer Pankreatikoduodenektomie nach Kausch-Whipple unterziehen, bei drei von ihnen konnte ein pyloruserhaltendes Verfahren angewendet werden. In fünf Fällen hatte sich der Tumor im Bereich des Pankreasschwanzes bzw. –corpus abgesiedelt, was eine Linksresektion erforderlich machte. Eine totale Pankreatektomie erwies sich nur einmal als notwendig – hier fand man drei Tumorknoten, die über die gesamte Bauchspeicheldrüse verteilt lagen. Bei einer 78-jährigen Patientin wurde die Indikation zur Resektion nicht gestellt. Beim Primärtumor handelte es sich um ein Nierenzellkarzinom, das zunächst nach vierzehn Jahren eine Metastase in der Schilddrüse ausbildete sowie nach weiteren zwei Jahren den betreffenden Tumor im Pankreas, der über eine Biopsie als Absiedlung des Nierenzellkarzinoms identifiziert werden konnte. Darüber hinaus trat bei dieser Patientin zehn Jahre nach Erstdiagnose des Nierenkarzinoms ein Weiteres im Colon auf

4.6.2. Komplikationen

Nach Whipple-OP:

Bei fünf der neun Patienten, deren Pankreaskopf im Sinne einer Kausch-Whipple-OP entfernt wurde, war der postoperative Verlauf gänzlich ereignislos. Zweimal kam es zu Komplikationen, die keiner operativen Revision bedurften (Staseösophagitis mit Passagestörungen bzw. Wundinfektion). Die verbleibenden zwei Patienten mussten relaparotomiert werden:

Beim Ersten kam es drei Monate nach Pankreatoduodenektomie zu einer ausgehenden Oberbauchhernie, zu deren Versorgung man sich zunächst eines alloplastischen Kunststoffnetzes bediente. Das Dual-Mesh-Implantat verursachte jedoch Unverträglichkeitsreaktionen, worauf sich eine Infektion und eine Dünndarmfistel entwickelten, die wiederum fünf Monate später den nun dritten chirurgischen Eingriff erforderlich machten. Hierbei musste das Netz wieder explantiert und die Fistel exziiert werden. Weiterhin erfolgte eine Dünndarmteilresektion, eine Adhäsiolyse, ein Bruchlückenverschluss - dieses Mal mit Faszienopplung – sowie eine Narbenkorrektur. Der zu diesem Zeitpunkt 67-jährige Patient erholte sich von dieser Prozedur, seine Narbenverhältnisse stabilisierten sich.

Bei der zweiten ernsthaften Komplikation nach Whipple-OP handelte es sich um ein fünf Tage postoperativ aufgetretenes akutes Abdomen, das eine Revision erforderlich machte. Intraoperativ zeigte sich hierbei eine akute Pankreatitis mit retro-gastralen Nekrosen sowie ein intraabdominelles Hämatom. Es erfolgte eine ausgiebige Spülung sowie Drainageanlage. Unter der Annahme der Insuffizienz der biliodigestiven Anastomose wurde eine perkutane transhepatische Gallengangsdrainage angelegt. Eine Anastomosenschwellung der Pyloro-Jejunostomie verursachte bei dieser Patientin eine schwere Staseösophagitis, die mit verzögertem Kostaufbau einherging. Zusätzlich entwickelte sich im Bereich der Laparotomiewunde ein oberflächlicher In-

fekt, so dass die Wunde zur Entlastung erneut eröffnet und sekundär versorgt werden musste. Die Betroffene erholte sich vollständig ohne fortbestehende Magenentleerungsstörungen bzw. ohne fortbestehende Schmerzsymptomatik. Die OP ging dem Stichtag der Datenerhebung 25 Monate voraus.

Nach der Klassifikation von Dindo et al. (Definitionen der einzelnen Grade siehe Kapitel „Patienten und Methodik“) sind somit in der Gruppe der Pankreaskopfresezierten zwei Fälle (22%) dem Grad IIIb und weitere zwei (22%) dem Grad I zuzuordnen ⁶³.

Nach Pankreaslinksresektion:

Drei der fünf durchgeführten Linksresektionen verliefen postoperativ völlig ereignislos. In den verbleibenden zwei Fällen traten jedoch jeweils relaparotomiepflichtige Komplikationen auf: nach Fieber und Leukozytose wurde bei der ersten Patientin eine Dünndarmperforation am Übergang von Jejunum zu Ileum diagnostiziert, die eine Übernähung erforderte. Daraufhin entwickelten sich eine Peritonitis und ein septischer Schock (Grad IVa), der aber mit Katecholaminen, Antibiotika und Volumensubstitution beherrscht werden konnte. Fünf Monate nach der Linksresektion kam es zusätzlich im Bereich des ehemaligen Pankreasschwanzes zur Bildung einer großen Pseudozyste, welche konservativ therapiert wurde. Die Patientin verstarb 46 Monate nach der Operation am fortschreitenden Tumorleiden. Im zweiten Fall entwickelte sich eine revisionspflichtige akute Cholezystitis (Grad IIIb).

Nach totaler Pankreatektomie:

Der postoperative Verlauf war nach Pankreatektomie komplikationslos, abgesehen von der obligatorisch aufgetretenen exokrinen und endokrinen Pankreasinsuffizienz. Die exokrine Insuffizienz wird mit enkapsulierten Pankreasenzymen (Kreon[®]) behandelt, zudem erfolgte eine bedarfsgerechte Insulinsubstitution. Die Nachbeobachtungszeit beträgt hier 50 Monate bis zum Stichtag der Datenerhebung.

Grad	Auftreten im Patientengut (in %)
I	13
II	0
IIIa	0
IIIb	20
IVa	7
IVb	0
V	0
gesamt	40

Tabelle 4.6.a : Klassifikation der Komplikationen in unserem Patientengut nach Dindo et al. ⁶³

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass therapeutische Interventionen bei sechs der fünfzehn operierten Patienten notwendig waren, in zwei Fällen handelte es sich um leichte Komplikationen ersten Grades, dreimal musste relaparotomiert werden, womit Grad IIIb erreicht wurde und einmal nahm der postoperative Krankheitsverlauf eine lebensbedrohliche Wendung mit septischem Schock, der jedoch beherrscht werden konnte (Grad IVa).

4.6.3. Auswirkungen der OP-Komplikationen auf das Langzeitüberleben:

Vier der insgesamt sechs angeführten Patienten mit Komplikationen mussten einen erneuten chirurgischen Eingriff hinnehmen. In zwei Fällen reichte dieser nicht aus und es musste ein drittes Mal revidiert werden. Eine Patientin, bei der Letzteres der Fall war, verstarb 46 Monate nach der Linksresektion, allerdings wohl nicht in Folge der Operationsfolgen, sondern an der weit fortgeschrittenen Tumorerkrankung mit Metastasen in der Leber, in der Lunge und im Knochen.

Von den zwei Patienten mit weniger schwerwiegenden Komplikationen der Operationen sind drei verstorben, die Todesursache stand allerdings offensichtlich nicht im Zusammenhang mit den Folgen der OP am Pankreas. Alle Patienten erlagen ihrem Tumorleiden bei fortschreitender Metastasierung: Zwei dieser Metastasen konnten nicht im Sinne einer R0-Resektion entfernt werden, beide Betroffene hatten stark Größenprogreddiente Filialisierungen in den Leber; der Dritte aus dieser Gruppe hatte zum Todeszeitpunkt multiple Metastasen in mehreren Organen. Die 30 Tage post- und perioperative Mortalität belief sich damit auf 0%.

5. Diskussion

5.1. Allgemeine Überlebenszeiten nach Pankreasmetastasektomie

Die Einjahresüberlebensrate (nach Kaplan-Meier) für die Gesamtheit der operierten Fälle dieser Studie liegt bei 86%, die Dreijahresüberlebensrate bei 71%. Die mittlere Überlebenszeit der sieben verstorbenen Patienten beträgt 44 Monate (median 46 Monate). Die mittlere Nachbeobachtungszeit der Patienten, die am Leben sind, liegt bei 49 Monaten (median 54 Monate). Zwischen dem Alter zum Zeitpunkt der Diagnose der Pankreasmetastase und dem Überleben ließ sich kein signifikanter Zusammenhang feststellen, ebenso verhält es sich mit dem Geschlecht. In *Tabelle 5.1.a* (folgende Seite) sind die Überlebensdaten vergleichbarer Publikationen aufgelistet.

Die Drei-Jahresüberlebensrate bewegt sich in dieser Auswahl an Veröffentlichungen zwischen 19 und 75%^{5, 57}. Bemerkenswert ist, dass in Studien mit gemischten Primärtumoren kleinere Werte für die Überlebensraten zu finden sind als in solchen, die nur Nierenzellkarzinompatienten enthalten. Einen Mittelwert für alle Analysen zu berechnen erscheint wenig sinnvoll, da sich die Kriterien, nach denen die Patienten in einzelnen Studien ausgewählt wurden, nicht vereinbaren lassen. Dies bezieht sich nicht nur auf die verschiedenen Primärtumoren sondern auch auf unterschiedliche Parameter zur OP-Indikation. Die Drei-Jahresüberlebensrate von 64%, die sich aus unseren Fällen ergab, liegt im Vergleich zu ähnlich strukturierten Studien aber im oberen Bereich^{3-5, 10, 64}.

Die generelle Problematik von retrospektiven Studien zum Thema Metastasen Chirurgie besteht darin, dass in der Regel kein Kontrollarm vorhanden ist. Resezierte Patienten können nur schwerlich mit Nichtresezierten in Beziehung gesetzt werden, da bei beiden Gruppen ein unterschiedliches Tumorstadium und damit ein verschiedenes Krankheitsbild zu Grunde liegt. Im Regelfall werden Betroffene mit einem umschriebenen Befund einer operativen Therapie zugeführt, während man bei rasch progredientem und multilokulärem Befall eher davon absieht. Lediglich Patienten, die die Empfehlung zur kurativen Chirurgie zwar erhalten haben, diese jedoch ablehnten, kämen für einen direkten Vergleich in Betracht. Dieser Fall tritt nur sehr selten ein, vor allem wenn man bedenkt, wie rar der hier untersuchte onkologische Befund überhaupt ist. *Tabelle 5.1.b* soll einen Überblick über Überlebensdaten bei nicht rezezierten Patienten liefern. Die einzelnen Autoren haben jeweils keine Angaben dazu gemacht, weshalb bei den Betroffenen keine Pankreasresektion erfolgte, es ist aber davon auszugehen, dass das fortgeschrittene Tumorstadium ausschlaggebend war. Deshalb sollten diese Daten, die zweifellos eine Tendenz zu kürzerem Überleben aufzeigen, nicht dazu herangezogen werden, eine generelle Operationsindikation bei Pankreasmetastasen zu untermauern.

Vielmehr wird man in zukünftigen nach Möglichkeit multizentrischen Untersuchungen diese Problematik vertiefen müssen.

Autoren	Jahr	operierte Fälle	Überlebensraten (Kaplan-Meier)	Mittlere Überlebenszeit* in Monaten
Ghavamian et al. ^{65**}	2000	11	77% (3 Jahre)	55 T, 49 L, 50 ges. (median 50)
Sohn et al. ^{38**}	2001	10	73% (3 Jahre)	6 T, 31 L, 26 ges.
Faure et al. ^{66**}	2001	8	88% (2 Jahre) 58% (6 Jahre)	42 T, 50 L, 48 ges. (median 38)
Hiotis et al. ¹⁰	2002	16	62% (3 Jahre)	Median 40 ges.
Bassi et al. ^{67**}	2002	17	84% (2 Jahre)	Keine Angaben
Sperti et al. ³	2003	8	57% (3 Jahre)	21 T, 24 L, 23 ges. (median 19)
Law et al. ^{57**}	2003	14	75% (3 Jahre)	40 L, 34 ges. (median 30)
Moussa et al. ⁶⁴	2004	10	70% (3 Jahre) 70% (5 Jahre)	31 T, 48 L, 40 ges. (30 median)
Crippa et al. ⁴	2006	11	48% (3 Jahre)	19 T, 41 L, 32 ges. (median 26)
Eidt et al. ⁶⁸	2007	12	73% (3 Jahre) 73% (5 Jahre)	42 T, 51 L, 47 ges. (median 51)
Reddy et al. ⁶⁹	2008	49	50% (3 Jahre) 35% (5 Jahre)	Median 44 ges.
Bahra et al. ⁷⁰	2008	20	61% (5 Jahre)	Keine Angaben
Zerbi et al. ^{71**}	2008	23	95% (2 Jahre) 88% (5 Jahre)	Keine Angaben
Eigene Ergebnisse	2007	15	86% (3 Jahre)	44 T, 49 L, 46 ges. (median 50)

Tabelle 5.1.a: Überlebenszeiten nach Resektion der Pankreasmetastase (*: „L“ bezieht sich auf die Nachbeobachtungszeit der Patienten die am Leben sind, „T“ auf die Überlebenszeit der Verstorbenen. „ges.“ bezeichnet die mittlere Überlebens- bzw. Nachbeobachtungszeit aller Patienten der Studie. **: diese Studien enthalten nur Nierenzellkarzinompatienten)

Publikation	Jahr	nicht Operierte*	Überlebensraten (Kaplan-Maier)	Mittl. Überlebenszeit (Monate)
Z'graggen et al. ⁵	1998	6	17% (3 Jahre)	25 T (median 18)
Ghavamian et al. ⁶⁵	2000	12	34% (3 Jahre)	21 T, 30 L, 24 ges. (median 19)
Moussa et al. ⁶⁴	2004	12	20% (3 Jahre) 0% (5 Jahre)	12 T, 20 L, 15 ges. (median 10)
Bassi et al. ⁶⁷	2003	5	52% (2 Jahre)	Keine Angaben
Zerbi et al. ⁷¹	2008	13	59% (2 Jahre), 47% (5 Jahre)	Keine Angaben

Tabelle 5.1.b: Überlebenszeiten bei nichtresezierten Patienten (*). Zerbi beschreibt vergleichsweise lange Zwei- und Fünf-Jahresüberlebensraten bei nichtresezierten Patienten, wobei es sich beim Primärtumor jeweils um das Nierenzellkarzinom handelte. Entscheidungsgrundlage für den Verzicht auf die Resektion war ein bereits multilokulär fortgeschrittenes Tumorwachstum. Die Autoren konnten allerdings ein signifikant höheres Langzeitüberleben bei den Patienten feststellen, deren Pankreasmetastase entfernt wurde (2- und 5-Jahresrate von 95 bzw. 88%)

Wenn eine Gegenüberstellung zwischen operierten und nichtoperierten Patienten schon nicht erfolgen sollte, so kann wenigstens der Vergleich zwischen dem Gesamtüberleben nach Pankreasmetastasektomien und Resektionen anderer Filiae, beispielsweise der Lunge und Leber, angestellt werden. Solche Eingriffe sind mittlerweile etabliert und es finden sich in der Literatur hinreichend viele Erfahrungen dazu. Bei der Abhandlung der einzelnen Primärtumoren im nächsten Abschnitt wird darauf näher eingegangen.

5.2. Primärtumoren

5.2.1. Häufigkeit einzelner Primärtumoren

Zur Beurteilung der Häufigkeit einzelner Primärtumoren wurden zusätzlich zu den eigenen Daten 25 Veröffentlichungen zum Thema Pankreasmetastasen herausgefiltert, die den gestellten Anforderungen hinsichtlich Aktualität, Fallzahl und Studiendesign genügten. Einzelfallbeschreibungen sind hier nicht enthalten.

Die Primärtumoren sind im Patientengut unserer Studie relativ heterogen verteilt; das Nierenzellkarzinom trat bei neun von insgesamt sechzehn Fällen auf, während alle anderen Primärtumoren nur jeweils ein bis zwei Mal enthalten waren. Das häufige Vorkommen des Nierenzellkarzinoms deckt sich mit anderen Veröffentlichungen ähnlicher Fragestellung und Fallzahl. Crippa et al. untersuchten dreizehn Patienten, von denen fünf primär an dieser Neoplasie erkrankt waren ⁴, bei Moussa, Mitry et al. betrug der Anteil zehn von 22 ⁶⁴ und bei Le Borgne fünf von zehn Patienten ⁷². Eine große Zahl an Veröffentlichungen zum Thema Pankreasmetastasen hat sich gänzlich auf solche Fälle beschränkt, bei denen ein Nierenzellkarzinom als Primarius vorausging. Von den 25 ausgewerteten Studien konzentrierten sich neun nur auf diesen

Primärtumor^{38, 39, 57, 66, 67, 71, 73-75}. In den verbleibenden 16 Studien trat dieses in 109 Fällen auf, bei einer Gesamtfallzahl von insgesamt 297 Patienten^{3-5, 10, 46, 64, 65, 68-70, 72, 76-80}.

Obgleich in unserem Patientengut kein derartiger Fall enthalten war, zeigten sich Lungenkarzinome in der genannten Auswahl an Studien als zweithäufigste Ursache für Pankreasfiliae. Von den 297 Primärtumoren, die die Literaturrecherche erbrachte, befanden sich 46 (15,5%) in der Lunge. Auch colorektale Karzinome scheinen für eine relativ große Anzahl an Pankreasmetastasen verantwortlich zu sein. Sie traten in den untersuchten Studien mit einer Häufigkeit von 15% auf und nehmen damit die dritte Position ein, gefolgt von den Mammakarzinomen (11%)^{3-5, 10, 46, 64, 65, 68-70, 72, 76-80}. Das maligne Melanom war in unserer Analyse einmal als Primärtumor zu verzeichnen. Es ist in fast allen Veröffentlichungen vertreten, allerdings ebenfalls jeweils in eher geringer Anzahl^{4, 10, 46, 64, 65, 69, 70, 78, 79}.

Daneben existieren Tumoren, von denen zwar selten, aber doch mit einer gewissen Regelmäßigkeit im Zusammenhang mit Pankreasmetastasen die Rede ist. Dazu gehört das Sarkom in seinen verschiedenen Ausprägungen und das Ovarialkarzinom^{5, 65, 76, 78, 79}. Das eigene Krankengut beinhaltet drei Fälle mit Sarkometastasen, ein Osteosarkom, ein Leiomyosarkom des Knochens und ein Leiomyosarkom des Uterus. In einzelnen Veröffentlichungen tauchen das Endometriumkarzinom⁴, das Karzinoid in verschiedenen Arten^{64, 65, 72, 76}, das Prostata-^{65, 76}, das Schilddrüsen-^{65, 76}, das Gallengangs-⁷⁹, das Speicheldrüsenkarzinom⁷⁸ sowie Ösophagus-, Magen- und Dünndarmkarzinome auf⁷⁸. Insgesamt lässt sich feststellen, dass es sich beim größten Teil der Primärtumoren wohl um Neoplasien epithelialer Herkunft handelt.

Unbedingt zu beachten ist die Tatsache, dass die Häufigkeitsverteilung, wie sie sich bisher darstellt, nur in Bezug auf klinische Studien gilt. Autoptische Untersuchungen pathologischer Institute gelangen zu abweichenden Ergebnissen. Matsukuma, Suda et al. analysierten autoptisch 47 Fälle metastatischer Infiltration des Pankreas. In 22 Fällen ging ein Tumor in der Lunge voraus, elfmal ein Magenkarzinom, viermal ein Mammakarzinom und nur zweimal ein Nierenzellkarzinom⁶¹. Bei einer Studie von Adsay, Andea et al. zeigt sich ein ähnliches Bild: bei 81 autoptisch untersuchten Metastasen hatten 34 ihren Ursprung in der Lunge, 20 im Verdauungstrakt und nur vier in der Niere. Sechs Primärtumoren waren hämatopoetischer Herkunft. Hierbei darf keinesfalls übersehen werden, dass sich bis auf zwei Ausnahmen alle Tumoren schon weit im Körper verbreitet hatten und das Pankreas nicht die einzige Lokalisation metastatischen Geschehens war⁶. Nakamura, Shimizu et al. kamen in ihrer autoptischen Studie zu folgenden Ergebnissen: von 103 Pankreasmetastasen gingen 20% von Magenkarzinomen aus, 17% von der Lunge, 13% von den Gallengängen, 10% von der Gallenblase, 8% von der Leber, 5% von der Brust und nur 1% von der Niere⁸¹. Hier zeigt sich wieder die Dominanz epithelialer Malignome bei den Primärtumoren^{6, 61, 81}.

Es stellt sich die Frage, wie es zu den unterschiedlichen Häufigkeitsverteilungen in autoptischen und klinischen Studien kommt. Nahezu alle in der Autopsie diagnostizierten Pankreasmetastasen waren Teil eines Tumorwachstums, dass sich bereits weit ausgebreitet hatte und mehrere Organe befallen hatte⁶. Im Gegensatz dazu wurde in unserer Studie nur bei drei von sechzehn Patienten eine zeitgleiche Filiali-

sierung außerhalb des Pankreas diagnostiziert. Ein ähnliches Bild zeigt sich bei Crippa, Angelini et al.: zwei von dreizehn Patienten hatten extrapankreatische Metastasen⁴. Hiotis, et al. schlossen Fälle mit zusätzlichen Filiae gänzlich aus. Primärtumoren waren hier zehnmal in der Niere und dreimal in der Lunge¹⁰. Man kann aus diesen Erkenntnissen schließen, dass Pankreasfiliae bei Lungen- und Magenkarzinomen, die als primäre Malignome in Analysen pathologischer Institute die Hauptrolle spielen, mit großer Wahrscheinlichkeit nicht als solitäre Metastase auftreten und im Rahmen eines fortgeschrittenen Tumorstadiums eher der klinischen Diagnose entgegen oder aus onkologischen Erwägungen, d.h. unter Abwägung des Patientenbenefit, nicht für eine chirurgische Therapie indiziert wurden.

5.2.2. Patienten mit einem Nierenzellkarzinom

Das Nierenzellkarzinom ist der Primärtumor, der in der Literatur am häufigsten im Zusammenhang mit Pankreasmetastasen zu finden ist, viele Autoren haben sich gänzlich auf die Beschreibung dieser Fälle beschränkt. Sie spielen auch in unserer Analyse die Hauptrolle - neun von sechzehn Patienten waren primär an einem Nierenzellkarzinom erkrankt.

Aufgrund der Tatsache, dass die Pankreasmetastasen bei acht von neun unserer Nierenzellkarzinompatienten reseziert worden sind, ist hier kein Vergleich zwischen Überlebenszeiten bei Fällen mit und ohne Metastasektomie möglich. Dieses Problem setzt sich in der Literaturrecherche fort, da hauptsächlich die chirurgisch therapierten Fälle Eingang in derartige Veröffentlichungen finden. Der direkte Vergleich der Überlebenszeiten ist ohnehin von starken Vorbehalten belastet, da sich operierte und nicht operierte Patienten meist von vornherein erheblich unterscheiden, was z.B. das Ausmaß der Tumorerkrankung, die Operationsfähigkeit und die Anzahl der Metastasen betrifft.

Bei rund einem Viertel aller Nierenzellkarzinompatienten sind zum Zeitpunkt der Erstvorstellung bereits Metastasen vorhanden oder in der Vorgeschichte bereits Resektionen vorgenommen worden. Zusätzlich entwickeln sie sich bei circa einem Drittel an Patienten, deren zunächst lokal umschriebener Primärtumor einer chirurgischen Therapie zugeführt wurde. Für die mittlere Zeitspanne zwischen Nephrektomie und dem Auftreten einer Metastase liefern Leibovich et al. ganz allgemein einen Wert von ca. drei Jahren⁸². Faktoren, die bei der Filialisierung des Nierenzellkarzinoms eine statistisch signifikante Rolle spielen, sind das Tumorstadium, der regionale Lymphknotenstatus, die Tumorgröße, die Zellkernbeschaffenheit und das Vorhandensein einer histologisch nachweisbaren Tumornekrose⁸². Kwak et al. untersuchten Nierenzellkarzinompatienten mit Filiae verschiedener Lokalisation. Ein Drittel der Metastasen wurden reseziert, die Ein-, Drei- und Fünf-Jahresüberlebensraten lagen hier bei 71,4%, 47,6% und 9,8%, wohingegen sich bei den Nicht-Resezierten Werte von 34,1%, 9,8% und 2,4% ergaben. Ein Vergleich dieser Werte miteinander sollte allerdings nicht angestellt werden, da sich - wie oben erwähnt - die Ausgangssituation der Patienten stark unterscheidet⁸³. Die systemische Therapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms hat gerade in der letzten Zeit einen Wandel erfahren. Die immuntherapeutischen Konzepte unter Verwendung von Interferon-alpha, Interleukin-2 und 5-Fluorouracil, die bisher den Therapiestandard darstellten, zeigten stets nur wenig

befriedigende Ergebnisse. Remissionen konnten vor allem unter Kombinationstherapie, unter guter Prognoseklassifikation und meist nur unter Ausschöpfung der vollen Dosis erreicht werden, wobei hierbei die hohe Kardio- und Nephrotoxizität limitierend ist⁸⁴. Seit kurzem stehen neue Medikamente zur Verfügung, die sich die gute Vaskularisation von Nierenzellkarzinomen zu Nutze machen, es handelt sich dabei um sog. Angiogenesehemmer. Zugelassen sind bereits Sunitinib, Sorafenib, Temsirolimus und eine Kombination aus Bevacizumab und IFN-alpha. Erste Studien zeigen, dass mit diesen Substanzen mittlerweile ein gewisser Effekt zu erzielen ist¹⁷.

Bevor speziell auf das Phänomen der Pankreasmetastasen eingegangen wird, soll ein kurzer Überblick über die Rolle der Chirurgie bei typischen Metastasenlokalisationen des Nierenzellkarzinoms wie Lunge und Leber erfolgen. Speziell Leberfiliae sind mit einer infausten Prognose verbunden, da sie nur vereinzelt auf Radiotherapie und Chemotherapie ansprechen, selten in lokal umschriebener Form auftreten und oft Ausdruck einer hämatogenen Ausbreitung des Tumors sind, von der meist bereits zusätzliche Organe betroffen sind. Wie auch für Pankreasmetastasen existieren keine eindeutigen Richtlinien für die Indikation zur Resektion. Entsprechend unterschiedliche Überlebensraten werden angegeben. Die Werte für die Drei-Jahresüberlebensrate variieren zwischen 25 und 55%^{85, 86}. Hauptkriterium für ein hohes Langzeitüberleben und einen kurativen Ansatz sind tumorfreie Resektionsränder sowie eine Begrenzung der Metastasenmanifestation auf die Leber (mit Ausnahme zusätzlicher resektabler Herde in der Lunge)⁸⁶. Weitere prognostisch günstige Parameter sind eine Zeitspanne von mehr als zwei Jahren zwischen Auftreten des Primärtumors und der Lebermetastase, eine Größe von weniger als 50mm und die Möglichkeit eines erneuten Eingriffs im Falle eines Rezidivs⁸⁵.

Dagegen ist die Resektion von Lungenmetastasen beim Nierenzellkarzinom mittlerweile ein anerkanntes Vorgehen. Die Ergebnisse einer von Pfannschmidt et al. veröffentlichten Studie, die 191 Fälle mit singulären Lungenfiliae umfasste, liefern für die Fünf-Jahresüberlebensrate einen Wert von 36,9%⁸⁷. Hofmann et al. kamen zu einem vergleichbaren Ergebnis von 33,4%⁸⁸, Piltz et al. errechneten Drei-, Fünf- und Zehn-jahresüberlebensraten von 54, 40 bzw. 33%⁸⁹. Negative Resektionsränder gehen mit einer günstigeren Prognose einher, ebenso wie negative pulmonale und mediastinale Lymphknoten. Wie schon bei den Lebermetastasen festzustellen war, hat auch hier eine tumorfreie Zeit von mehr als zwei Jahren einen positiven Einfluss auf das Überleben⁸⁷. Synchrone Filiae, die gleichzeitig mit dem Primärtumor diagnostiziert werden, lassen eine geringere Überlebenszeit als später Auftretende erwarten⁸⁸.

Eine für das Nierenzellkarzinom eigentümliche Metastasierungslokalisation scheint in der Schilddrüse zu liegen. Diese Filiae imponieren meist als euthyreote, kalte Knoten und gehen im fortgeschrittenen Stadium häufig mit Stridor, Dysphagie und einer Rekurrensparese einher⁹⁰. Wie für Schilddrüsenerkrankungen typisch, sind Frauen häufiger betroffen als Männer^{90, 91}. Schilddrüsenmetastasen weisen einige Gemeinsamkeiten mit Pankreasfiliae auf. Ihr Vorkommen ist eher selten – vor allem solitär, doch geht zumeist ein Malignom der Niere voraus⁹¹. Oft verstreicht eine lange Zeitspanne bis zu dieser Zweitmanifestation, in Studien werden Mittelwerte um die zehn Jahre angegeben. In einigen seltenen Fällen ist das Karzinom in der Niere zum Zeitpunkt der Diagnose des Schilddrüsentumors allerdings noch nicht bekannt⁹⁰⁻⁹². Im Vergleich beispielsweise zu Lebermetastasen fallen die Werte für das Langzeitüber-

leben günstiger aus: Heffess et al. geben in der zu dieser Fragestellung bisher größten Studie mit 36 Patienten eine Fünf-Jahresüberlebensrate nach Resektion des Zweittumors von 51,5% und eine Zehn-Jahresüberlebensrate von 25,7% an⁹¹. Iesalnieks et al. errechneten eine Vier-Jahresüberlebensrate von 53%, das mittlere Überleben nach Resektion des Primärtumors in der Niere betrug 21 Jahre⁹³. Die Drei-Jahresüberlebensrate liegt bei May et al. bei 42%⁹⁰. Für Metastasen in der Schilddrüse existiert analog zum Pankreas nur eine kleine Anzahl an beschriebenen Fällen. Interessant ist, dass bei den neun Patienten unserer Analyse allein vier Mal eine derartige Filialisierung auftrat. Der Großteil der Patienten profitiert von der operativen Resektion, sowohl was die Lebensqualität als auch die Überlebenszeit betrifft. Daher wird ein derartiger Eingriff empfohlen, der zudem mit einer geringen Mortalität und Morbidität durchgeführt werden kann⁹⁰⁻⁹³.

Pankreasmetastasen, die von der Niere ausgehen, scheinen meist erst lange Zeit nach der Primäroperation aufzutreten. Im eigenen Patientengut betrug diese Zeit im Mittel 112 Monate (Median 97 Monate). Law et al. geben einen Mittelwert von 83 Monaten an⁵⁷, Kassabian et al. errechneten 144 Monate³⁹, Sohn et al. 118 Monate³⁸ und Sellner et al. kamen in einer Meta-Analyse, die 236 in der Literatur beschriebene Fälle umfasste, zu einem Mittelwert von 10 Jahren⁹⁴. Die längste Zeitspanne betrug 32,7 Jahre⁷³. Dies steht im Gegensatz zu den Ergebnissen der oben bereits erwähnten Studie von Leibovich et al., die für die mittlere Zeitspanne, bis die Zweitmanifestation diagnostiziert wird (hier nicht spezifisch für ein Organ!) eine Zeitspanne von 3,1 Jahren angeben⁸². Der lange Zeitraum, der gewöhnlich bis zur Filialisierung im Pankreas verstreicht, ist ein Charakteristikum hierfür und steht vermutlich auch im Zusammenhang mit der besseren Prognose.

In unserer Analyse hatten sich zwei der neun Sekundärtumoren in der Bauchspeicheldrüse als multiple Knötchen ausgebreitet, bei den verbleibenden sieben handelte es sich um solitäre Metastasen. Lokalisiert waren die sekundären Tumoren viermal im Pankreaskopf, viermal im Korpus- oder Schwanzbereich und einmal im gesamten Gewebe verteilt. Die Seite, auf der sich das Nierenzellkarzinom befand, beeinflusste die Lokalisation der Metastase nicht. Von den von Sellner et al. ausgewerteten Fällen waren die sekundären Tumoren zu 37% multipel und zu 55% im Pankreaskopf lokalisiert. Auch bei diesen Patienten spielte es keine Rolle, ob der Primärtumor rechts oder links saß⁹⁴.

Bei vier Fällen dieser Untersuchung mit Nierenzellkarzinom war das Pankreas das Organ, in dem die erste Metastase auftrat. Zwei dieser Patienten blieben nach der Resektion tumorfrei. Für die Fälle dieser Arbeit konnte mit der Kaplan-Meier-Methode eine Drei-Jahresüberlebensrate von 86% errechnet werden. Zwei dieser neun Patienten waren zum Zeitpunkt der Datenerhebung am Leben, einer von ihnen tumorfrei. Sellner et al. geben für multiple Pankreasmetastasen eine Drei-Jahresüberlebensrate von 78% an und für solitäre Filiae eine entsprechende Rate von 64%⁹⁴. Die Tabelle 5b gibt die Überlebensraten für operierte Fälle wieder, die in verschiedenen Studien ermittelt wurden:

Autor	Jahr	Pat. mit NCCa	Überlebensrate
Tuech et al. ⁷⁴	1999	5 (27*)	3-Jahresüberlebensrate: 86% 5-Jahresüberlebensrate: 68% mittl. Überlebenszeit: 48 Monate
Law et al. ⁵⁷	2003	14	3-Jahresüberlebensrate: 75% 5-Jahresüberlebensrate: 75%
Bassi et al. ⁶⁷	2003	22	2-Jahresüberlebensrate: 84% 5-Jahresüberlebensrate: 53%
Sohn et al. ³⁸	2001	10	5-Jahresüberlebensrate: 75%
Crippa et al. ⁴	2006	5	3-Jahresüberlebensrate: 80% 5-Jahresüberlebensrate : 80%
Hiotis et al. ¹⁰	2002	10	3-Jahresüberlebensrate: 75% 5-Jahresüberlebensrate: 40% Überlebenszeit: Median 58 Monate

Tabelle 5.2.a : Überlebensraten bei Nierenzellkarzinompatienten (*: Literatur-recherche)

Die aus den eigenen und den oben aufgeführten Fällen gemittelte Drei-Jahres-Überlebensrate für Nierenzellkarzinompatienten mit Pankreasfilialisierung liegt bei 80%. Dieser Wert übersteigt die weiter oben angeführten Überlebensraten für Lebermetastasen deutlich und auch Lungenfilialisierungen scheinen mit einem etwas schlechteren Outcome einher zu gehen⁸⁵⁻⁸⁹. Die Erkenntnis, dass das Nierenzellkarzinom der häufigste Primärtumor im Zusammenhang mit Pankreasmetastasen ist, deckt sich mit anderen chirurgischen Veröffentlichungen^{3-5, 10, 64}. Nahezu alle Autoren propagieren die chirurgische Entfernung der Pankreasmetastase bei einer Vorgeschichte mit einem Nierenzellkarzinom, sofern der Ausbreitungsgrad der Krankheit dies erlaubt^{3-5, 38, 39, 57, 64, 67, 74, 75, 94}. Speziell Sellner et al. kamen in ihrer umfangreichen Literaturrecherche zu dem Ergebnis, dass Nierenzellkarzinompatienten, deren Pankreasmetastase reseziert wurde, eine signifikant höhere Überlebenszeit erreichen können als solche, bei denen auf den chirurgischen Eingriff verzichtet wurde. Die Drei- und Fünfjahresüberlebensraten lagen in der ersten Gruppe bei 78 bzw. 72%, in der zweiten Gruppe bei 21 bzw. 0%⁹⁴. Es stellt sich die Frage, bis zu welchem Ausbreitungsgrad des Nierentumors eine Entfernung von Pankreasmetastasen sinnvoll ist. Mit unseren Ergebnissen lässt sich diese Frage nur unzureichend beantworten. Law et al. empfehlen die Operation auch bei Patienten, die schon zusätzliche Metastasenresektionen hinter sich haben⁵⁷. Sohn et al. kommen zu einem ähnlichen Schluss: vorhergehende Metastasen in anderen Organen sollten den Chirurgen nicht dahingehend beeinflussen, den Tumor im Pankreas nicht radikal zu entfernen, sofern eine vollständige Resektion möglich erscheint und sich zum betreffenden Zeitpunkt keine weitere Metastase feststellen lässt³⁸. Ob die Pankreasfilialisierung in Form einzelner Knötchen oder multipel auftritt, beeinflusst die Indikationsstellung zur Resektion laut Sellner et al. nicht⁹⁴.

Gegenstand zukünftiger Untersuchungen sollte die Frage sein, inwieweit die Verabreichung der neu zugelassenen Substanzen zur Angiogenesehemmung als adjuvante Therapie das Überleben verbessert. Dabei gilt es zu klären, ob sich tatsächlich ein synergistischer Effekt zwischen chirurgischer Metastasektomie und Einsatz der Angiogenesehemmer ergibt.

5.2.3. Patienten mit einem Gallenblasenkarzinom

Zwei unserer Patienten waren primär an einem Gallenblasenkarzinom erkrankt und stellten sich mit einer metachronen Läsion im Bereich der Bauchspeicheldrüse vor. Beide sind verstorben, 55 bzw. 71 Monate nach Resektion der Metastase. Bei der ersten Patientin manifestierte sich der Tumor danach erneut im Gallenbett und in der Leber, bei der Zweiten kam es zur Peritonealkarzinose.

Zur Problematik von Rezidiven eines Gallenblasenkarzinoms im Bereich des Pankreaskopfes haben Sasaki et al. eine Studie veröffentlicht, die sich mit der Frage befasst, ob bzw. bei welchen Voraussetzungen bei fortgeschrittenen Gallenblasenkarzinomen mit entsprechendem Lymphknotenbefall von vornherein eine Pankreaskopfresektion indiziert ist. Grundsätzlich ist ein Lymphknotenbefall bei diesem Tumor mit einer sehr schlechten Prognose verknüpft. Patienten ohne infiltrierte Lymphknoten erreichen wesentlich höhere Überlebensraten. Obgleich eine Lymphadenektomie der Lymphknotenstationen 12 und 8 auch ohne Pankreatikoduodenektomie möglich wäre, kommen die Autoren zu dem Schluss, dass die Pankreaskopfresektion in Kombination mit einer Lebersegmentresektion bei entsprechendem Lymphknotenbefall (bis zu einem Staging von pN2) zu besseren Überlebensraten führen kann. Dies gilt auch hier nur, wenn eine R0-Situation herbeigeführt werden kann und der Patient bei guter allgemeiner Konstitution ist ⁹⁵.

Eine Gruppe von sechs Patienten mit Pankreasfiliae ausgehend von Gallenblasenkarzinomen wurde in der Studie von Reddy et al. untersucht. Hier sind sowohl drei synchrone als auch drei metachrone Metastasierungen enthalten. Wie das gemeinhin aggressive Verhalten dieser Entität schon vermuten lässt, konnte bei den synchron zum Primärtumor resezierten Pankreasfiliae nur ein sehr begrenztes Überleben erreicht werden. Im Gegensatz hierzu lag das Follow-up der drei anderen Patienten bei 3,7; 4 bzw. 9,8 Jahren ⁶⁹.

5.2.4. Das Sarkom als Primärtumor

Drei Patienten wurden mit einer Pankreasmetastase nach primärer Sarkomkrankung im Klinikum Großhadern vorstellig. Es handelte sich um ein Leiomyosarkom des Uterus, ein Leiomyosarkom des Knochens und ein Osteosarkom.

Die Patientin, die in unserer Studie an einem Leiomyosarkom des Uterus erkrankt war, ist am Leben, 57 Monate nach der Metastasektomie am Pankreas und an der Leber. Später traten Filiae in der Halswirbelsäule und erneut in der Leber auf. In der Literatur sind kaum Erfahrungen mit Pankreasmetastasen bei dieser Primärerkrankung.

kung zu finden. Häufiger sind Filiae im Peritoneum, in der Lunge und in der Leber^{29, 30}. Es existiert ein aktueller Bericht von Falconi, Crippa et al., der sich mit einer vergleichbaren Situation befasst. Bei der betreffenden Patientin wurden wie in unserem Fall zusätzlich Lebermetastasen diagnostiziert. Trotzdem entschied man sich nach Verabreichung einer Chemotherapie auch bei ihr zur aggressiven chirurgischen Therapie, die ohne Komplikationen durchgeführt werden konnte. Später entwickelten sich Metastasen in der Leber und im Becken. Bei Niederschrift der Ergebnisse war die Patientin bei stabilem Zustand am Leben, 56 Monate nach der Pankreatikoduodenektomie bzw. 117 Monate nach Resektion des Primärtumors. Die Autoren kamen zu der Auffassung, dass die Pankreasmetastasektomie nach Sarkomen zur Verlängerung der Überlebenszeit beitragen kann⁹⁶. Diese Aussage wird durch den ähnlichen Krankheitsverlauf bei der Patientin unserer Studie gestützt.

Bei einem weiteren Fall war ein Knochen-Leiomyosarkom für die Metastasenbildung im Pankreas verantwortlich. Vor der Pankreas-OP wurden schon Filiae im Mediastinum und in der Lunge reseziert, danach zusätzlich noch mehrfach in diversen Muskeln und erneut in der Lunge. Der Patient lebte nach der Metastasektomie an der Bauchspeicheldrüse 80 Monate und war somit derjenige mit der längsten Überlebenszeit in dieser Studie, abgesehen von den Fällen, die sich der Nachbeobachtung entzogen. Beim dritten mesenchymalen Tumor handelte es sich um ein Osteosarkom. Die Pankreasmetastase war die erste Filialisierung, nach ihrer Resektion folgten allerdings weitere Tumormanifestationen in den Rippen und in der Wirbelsäule. Der Betroffene ist 36 Monate nach seiner Whipple-OP verstorben.

Sarkome metastasieren eher in die Lunge, bei Situationen mit isolierten Metastasen wird allgemein eine radikale chirurgische Therapie propagiert⁹⁷. Selbst bei rezidivierenden pulmonalen Filiae kann eine Resektion angezeigt sein, wie eine Veröffentlichung von Briccoli et al. zeigt. Die Autoren errechneten die Drei- und Fünf-Jahresüberlebensraten für Patienten, die an einem Osteosarkom mit sekundären Tumoren in der Lunge erkrankt waren. Für die erste Metastasektomie ergaben sich Werte von 45 und 38%, für die Zweite 33 und 32%. Demnach kann selbst die wiederholte Resektion von Filiae in der Lunge das Langzeitüberleben positiv beeinflussen⁹⁸.

Sowohl die Ergebnisse unserer Analyse als auch diejenigen anderer Autoren sprechen für eine Resektion von Pankreasmetastasen nach Sarkomen. Auch bereits vorher aufgetretene Tumormanifestationen sind nicht grundsätzlich als Kontraindikation für den entsprechenden chirurgischen Eingriff anzusehen, dies wird so auch von anderen Autoren bestätigt^{3, 5, 99}.

Autor	Art des Sarkoms	Überlebenszeit
Yamamoto et al. ⁹⁹	Chondrosarkom	10 Jahre
“	Synovialsarkom	6 Jahre
Z’graggen et al. ⁵	Chondrosarkom	6 Monate (T)
“	malignes Histiocytom	25 Monate (L)
Le Borgne et al. ⁷²	Venen-Leiomyosark.	40 Monate (T)
Medina-Franco et al. ¹¹	Liposarkom	21 Monate (L)
Crippa et al. ⁴	Uterus-Leiomyosark.	56 Monate (L)
Reddy et al. ⁶⁹	Sarkome (4 Fälle)	Median 31 M.
Bahra et al. ⁷⁰	Leiomyosarkom	19 Monate (T)
“	Leiomyosarkom	41 Monate (T)
Eigene Fälle	Uterus-Leiomyosark.	56 Monate (L)
“	Knochen-Leiomyos.	80 Monate (T)
“	Osteosarkom	36 Monate (T)

Tabelle 5.2.b: Sarkome als Primärtumoren (alle reseziert)

5.2.5. Das Melanom als Primärtumor

Obgleich der Großteil an Melanomen heutzutage durch die rechtzeitige Exzision geheilt werden kann, entwickeln sich bei einem Anteil von ca. 30% der Patienten Metastasen. Die Behandlung in diesem fortgeschrittenen Stadium wird nach wie vor kontrovers diskutiert, auch weil sich chemo- und immunotheapeutische Ansätze bisher als wenig erfolgreich erwiesen. Beim malignen Melanom ist die Lunge das Organ der häufigsten Filialisierung, gastrointestinale Zweitmanifestationen sind eher selten. Essner et al. veröffentlichten eine Studie, die über 1500 Fälle mit Melanomen im Stadium IV umfasste, nur bei ca. einem Drittel von ihnen wurde nach Diagnose von Metastasen die Indikation zur erneuten Operation mit kurativem Anspruch gestellt, wobei der größte Teil an Resektionen im Bereich der kutanen und subkutanen Gewebe erfolgte. Die Fünf-Jahres-Überlebensraten nach Entfernen dieser Metastasen liegt bei ca. 25%, dieser Prozentsatz ergibt sich in etwa auch für gastrointestinale Filiae. Schlechter ist das Langzeitüberleben bei Leber-, Nebennieren- und Hirnmetastasen. Diese werden dementsprechend noch seltener chirurgisch behandelt¹⁰⁰.

Studien, in denen speziell Pankreasmetastasen bei Melanomen auftauchen, sind rar. In Tabelle 5d sind einige Einzelfälle aufgelistet, die die schlechte Prognose dieses Krankheitsbildes erkennen lassen. Bei unserer Patientin entwickelte sich das Tumorerleiden ähnlich ungünstig. Die Filialisierung ist erst zwölf Jahre nach der Primärdiagnose aufgetreten, allerdings war zu diesem Zeitpunkt bereits die Leber und auch die

Pfortader betroffen. Nach R2-Resektion (Leber- und Pfortadermetastasen wurden nicht entfernt) war die Patientin nur noch neun Monate am Leben.

Autor	Fälle mit Melanomen	Resektion der Pankreasmct.	Überleben in Monaten
Moussa et al. ⁶⁴	1	nein (nur Stent)	2T
Crippa et al. ⁴	1	ja	14T
Medina-Franco et al. ¹¹	1	ja	6T
Bahra et al. ⁷⁰	1	ja	52L
Reddy et al. ⁶⁹	3	ja	Median 11
Eigene Studie	1	ja	9T

Tabelle 5.2.c: Fälle mit Melanomen

Die Prognose für Melanompatienten mit Pankreasmctasierung scheint auch nach Resektion eher schlecht zu sein. Trotz dieser ernüchternden Ergebnisse sind allerdings vereinzelt hohe Überlebenszeiten nach Entfernung von isolierten Metastasen erreicht worden ^{70, 100}.

5.2.6. Das medulläre Schilddrüsenkarzinom

Ein besonders unerfreulicher Krankheitsverlauf stellte sich im Rahmen unserer Analyse im Zusammenhang mit einem medullären Schilddrüsenkarzinom ein. Das Tumorleiden war schon zum Zeitpunkt der Erstdiagnose sehr weit fortgeschritten – mit multiplen Metastasen in der Wirbelsäule, die man daraufhin strahlentherapeutisch behandelte. Die Patientin verstarb bereits sieben Monate nach der Whipple-OP. Dieser Fall scheint jedoch nicht repräsentativ zu sein: Hyodo et al. beschrieben den Krankheitsverlauf eines Patienten, bei dem die Pankreasmctase zeitgleich zum Primärtumor, bei dem es sich ebenfalls um ein medulläres Schilddrüsenkarzinom handelte, entdeckt wurde. Man hat beide Tumoren reseziert, der Patient war nach fünf Jahren Nachbeobachtungszeit am Leben ohne Anzeichen einer erneuten Tumormanifestation ¹⁰¹. Eine Überlebenszeit von viereinhalb Jahren nach Pankreaskopfresektion konnte bei einem Patienten erreicht werden, von dem Meyer et al. berichten. Vorausgegangen war in diesem Fall ein papilläres Schilddrüsenkarzinom, das allerdings wie auch das follikuläre von Haus aus eine bessere Prognose hat als das medulläre Schilddrüsenkarzinom ¹⁰².

5.2.7. Primärtumoren in der Lunge, in der Brust und im Colon

Karzinome der Lunge werden im Zusammenhang mit Pankreasmetastasen vergleichsweise häufig erwähnt - wie oben schon erläutert hauptsächlich in Studien pathologischer Institute. Obgleich im eigenen Patientenkollektiv kein derartiger Fall enthalten war, soll hier ein kurzer Überblick über die Erkenntnisse anderer Autoren gegeben werden:

Autoren	Fälle	Resektion der Pankreasmet.	Überleben in Monaten
Z'graggen et al. ⁵	4	nein	12T, 12T, 18T, 34T
Moussa et al. ⁶⁴	4	nein	2T, 5T, 6T, 21L
Le Borgne et al. ⁷²	1	Ja	4T
Medina-Franco et al. ¹¹	1	Ja	12L
Reddy et al. ⁶⁹	4	Ja	Median 20 Monate

Tabelle 5.2.d: Überlebenszeiten bei Pankreasmetastasen nach Lungentumoren (T: verstorben, L: am Leben)

Keiner der Patienten, die bei Z'graggen et al. enthalten waren, wurde aufgrund der Metastase operiert, bei allen war das Tumorleiden schon zu weit fortgeschritten ⁵. Drei der vier Patienten von Moussa et al. hatten einen Tumorbefall anderer Organe, sie sind daraufhin - wie aus der Tabelle ersichtlich – relativ rasch verstorben ⁶⁴. Die Mehrzahl an Patienten über die berichtet wurde, sind als inoperabel eingestuft worden. Die größte zusammenhängende Gruppe mit resezierten Pankreasmetastasen sind in der Analyse von Reddy et al. enthalten (siehe Tabelle oben) ⁶⁹. Aus diesen Daten wird deutlich, dass die Prognose bei Bronchialkarzinomen - z.B. im Vergleich zum Nierenzellkarzinom – als eher schlecht einzustufen ist. Filiae, die nur auf das Pankreas beschränkt sind, werden bei Tumoren in der Lunge sehr selten beobachtet.

Berichte über Mammakarzinome mit Pankreasmetastasierung existieren in akzeptabler Zahl ^{4, 5, 46, 64, 77, 78}. Diese Neoplasie scheint sich mit einer gewissen Regelmäßigkeit sekundär in der Bauchspeicheldrüse abzusiedeln – im Patientengut dieser Studie findet sich jedoch kein solcher Fall. Wie die unten abgebildete Tabelle zeigt, zeichnet sich kein bestimmter Trend hin zu besonders hohen oder niedrigen Überlebenszeiten ab, so wie es beim Nierenzell- bzw. beim Lungenkarzinom der Fall ist, allerdings ist in den erwähnten Analysen im Zusammenhang mit Pankreasmetastasen meist eine Resektion erfolgt. Generell wird die Indikation zur Metastasektomie beim Mammakarzinom nur dann gestellt, wenn das Zeitintervall zwischen primärer Tumor- und späterer Metastasendiagnose mehr als zwölf Monate beträgt und vor allem ein Ausschluss weiterer Filialisierungen geführt werden konnte. Unter diesen Voraussetzungen ergeben sich beispielsweise für die Resektion von Lebermetastasen Drei-Jahresüberlebensraten von ca. 50% und Fünf-Jahresüberlebensraten von 20% ¹⁰³.

Autoren	Fälle mit Mamma-Ca	Resektion der Pankreasfiliae	Überleben in Monaten
Z'graggen et al. ⁵	1	Nein	54T
Crippa et al. ⁴	3	Ja	22L, 38L, 26T
Le Borgne et al. ⁷²	1	Ja	12T
Moussa et al. ⁶⁴	2	*nein, **ja	*50L, **7T

Tabelle 5.2.e: Überlebenszeiten bei Mammakarzinomen

Bei colorektalen Karzinomen hat sich die Resektion beispielsweise von Lebermetastasen mittlerweile durchgesetzt, es werden Fünf-Jahresüberlebensraten von 40 bis 60% erreicht ¹⁰⁴. Auch im Zusammenhang mit Pankreasmastasen erscheint dieser Primärtumor in einigen Studien ^{3, 4, 64, 69, 70, 72, 78, 79}, manche Autoren haben Fälle mit Tumoren des Verdauungstraktes allerdings ganz ausgeklammert ¹⁰.

Autoren	Fälle mit Colon-Ca	Resektion der Pankreasm. met.	Überleben in Monaten*
Sperti et al. ³	4	4	14 L, 28 L, 31 L, 17 T
Crippa et al. ⁴	1	1	13 T
Le Borgne et al. ⁷²	1	1	12 T
Moussa et al. ⁶⁴	4	2	19 L, 28 L 5 L**, 33 T**
Reddy et al. ⁶⁹	2	2	Median 38
Bahra et al. ⁷⁰	1	1	35 L

Tabelle 5.2.f: Überlebenszeiten bei Colonkarzinomen als Primärtumoren (*L: lebend, T: verstorben; **: diese Fälle wurden nicht reseziert)

Wie obige Auflistung zeigt, lässt sich für Filialisierungen eines colorektalen Karzinoms in das Pankreas kein eindeutiger Trend hin zu besonders hohen bzw. niedrigen Überlebensraten ausmachen.

5.2.8. Gegenüberstellung der einzelnen Primärtumoren

Im eigenen Patientengut sowie in der Literatur klinischer Studien dominiert das Nierenzellkarzinom als Primärtumor für Filialisierungen in das Pankreas. Ein wichtiges Charakteristikum der Pankreasmastase ist in diesem Zusammenhang die lange Zeitspanne bis zu ihrem Auftreten – eine Tatsache die auch unabhängig von der Lokalisation der Metastase mit einer günstigeren Prognose korreliert werden kann ^{85, 87}.

Im Rahmen der üblichen allgemeinen Kriterien zur Operationsfähigkeit des Patienten kann eine Empfehlung zur operativen Therapie bei Pankreasfiliae eines Nierenzellkarzinoms gegeben werden^{3-5, 38, 39, 57, 64, 67, 69, 74, 75, 94}.

Schlechter stellt sich dagegen die Prognose für Lungenkarzinome dar. Es wurden kaum Fälle beschrieben, bei denen sich das Tumorleiden nicht schon weit verbreitet hatte - die Mehrheit der betroffenen Patienten wurde dementsprechend nicht operiert. So verwundert es nicht, dass die Überlebensraten nach Lungentumoren im Vergleich zum Nierenzellkarzinom wesentlich ungünstiger ausfallen^{3, 5, 11, 64, 79}.

Was sich aus unseren Ergebnissen und der Literaturrecherche ebenfalls ableiten lässt, ist die schlechte Prognose bei Pankreasmastasen nach malignen Melanomen. Selbst operierte Patienten überlebten in der Regel nicht lange, zusätzliche Zweitmanifestationen entwickelten sich rasch^{4, 11, 64}. Allerdings wurden auch hier vereinzelt Ausnahmen beobachtet, so dass sich eine Resektion nicht grundsätzlich verbietet⁷⁰.

Für Sarkome konnten vergleichsweise günstige Zahlen gefunden werden. Die untersuchten Fälle lassen den Schluss zu, dass sich die chirurgische Entfernung von sekundären mesenchymalen Tumoren im Pankreas in den allermeisten Fällen als sinnvoll erweist^{11, 72, 96, 99}.

5.3. Metastasen in anderen Organen und Rezidive im Pankreas

5.3.1. Vorhergehende Metastasen

Dass eine Pankreasmastase als erster und einziger sekundärer Tumor auftritt, ist ein seltenes Ereignis. Vor allem in Autopsien werden kaum Metastasen gefunden, die auf die Bauchspeicheldrüse beschränkt geblieben sind: bei den 81 Patienten, die Adsay et al. untersuchten, lagen nur in zwei Fällen isolierte Pankreasmastasen vor⁶. Es muss davon ausgegangen werden, dass sie regelmäßig der Diagnose entgehen, wenn sie im Rahmen eines schon weit fortgeschrittenen Tumorstadiums erscheinen. Speziell für Lungentumoren existieren kaum Berichte über Pankreasfiliae, die einzeln auftraten - nahezu alle waren Teil eines Tumorwachstums, das auch andere Organe befallen hatte^{5, 64}. Beim Nierenzellkarzinom dagegen finden sich einige klinische Fallbeschreibungen über isoliert auftretende Pankreasmastasen, so z. B. bei Law et al.: von vierzehn Patienten hatten nur vier Tumormanifestationen außerhalb des Pankreas vor der Operation⁵⁷. Von 22 Patienten, die Bassi et al. in ihre Analyse einschlossen, hatten vier zusätzliche vorangehende Metastasen⁶⁷, bei Sohn et al. waren es entsprechend zwei von zehn³⁸. Diese Zahlen dürfen nicht den Eindruck entstehen lassen, dass Pankreasmastasen bei Nierenzellkarzinomen in den meisten Fällen isoliert auftreten. Vielmehr ist anzunehmen, dass die Patienten, die in den jeweiligen Studien enthalten waren, einer gewissen Selektion unterworfen waren. Bei Sohn und Law beispielsweise sind alle operiert worden, man kann also davon ausgehen, dass hier Fälle in fortgeschrittenen Stadien nicht enthalten sind^{38, 57}.

Die Erfahrungen im Klinikum Großhadern lassen einen Trend hin zu höheren Überlebensraten erkennen bei Patienten, deren Pankreasmastase die erste Absiedlung

des Primärtumors war. Dieser Zusammenhang ist allerdings nicht signifikant. Nur zwei von 9 Patienten sind nach Diagnose und Resektion der Raumforderung im Pankreas tumorfrei geblieben. Diese beiden hatten auch vorher keinen sekundären Tumor. Dagegen entwickelten sich bei allen Patienten, die schon vorher zusätzliche Filiae hatten, auch nachher Zweit- und Drittmetastasen in anderen Organen. Auffallend in unserem Krankengut ist, dass sich die Zeitspanne zwischen der Pankreasresektion und dem erneuten Auftreten eines sekundären Tumors zwischen den beiden Gruppen unterscheidet, wenn auch nicht signifikant. Für die Gruppe ohne vorherige Metastasen ergab sich ein mittlerer Zeitraum von 38 Monaten, für die anderen Patienten ein Wert von 11 Monaten. Zwei Betroffene mit von vorneherein fortgeschrittener Tumorerkrankung hatten einen besonders ungünstigen Krankheitsverlauf: Eine Melanopatientin stellte sich mit zusätzlichen Leberfiliae und einer Infiltration der Pfortader vor. Sie verstarb nur neun Monate nach der partiellen Pankreatikoduodenektomie. Die Zweite war an einem medullären Schilddrüsenkarzinom erkrankt, es wurden bereits zeitgleich zum Primärtumor Metastasen in der Wirbelsäule entdeckt, die mit einer Bestrahlung therapiert werden sollten. Diese Patientin hatte eine Überlebenszeit von nur sieben Monaten. Es sind aber auch Fälle enthalten, bei denen sich trotz vorheriger Metastasenresektionen ein relativ positiver Verlauf ergab. Einem Patienten mit einem Leiomyosarkoms des Knochens wurden vor der Diagnose des Pankreastumors schon Filiae aus dem Mediastinum und der Lunge entfernt, er verstarb nach 80 Monaten und erreichte damit eine vergleichsweise hohe Überlebenszeit. Es stellt sich also die Frage, welche Therapie man für Patienten wählt, bei denen in der Anamnese schon andere Metastasen aufgetreten sind, bzw. bis zu welchem Fortschreiten der Tumorerkrankung eine Pankreasmetastasektomie sinnvoll ist. In jedem Fall muss ein aktuelles und komplettes Staging vor einer Resektion erfolgen, um weitere Metastasen sicher auszuschließen. Darüber hinaus sollte ein gewisses Zeitintervall zwischen letzter Metastasenresektion und erneutem Auftreten einer Metastase gewährleistet sein.

Leider haben die wenigsten Autoren ihre Ergebnisse auf diese Fragestellung hin differenziert. Einigkeit herrscht nur darin, dass einzeln auftretende Filiae in der Bauchspeicheldrüse einer chirurgischen Therapie zugeführt werden sollten^{3-5, 10, 38, 94}. Sowohl im eigenen Krankengut als auch in der Literatur tauchen aber Fälle auf, die die Annahme stützen, dass sich trotz zusätzlich aufgetretener und resezierter Metastasen eine relativ lange Überlebenszeit erreichen lässt. Yamamoto et al. beschreiben eine Krankengeschichte bei einem Synovialsarkom, in der vor der Pankreatikoduodenektomie schon sechs resezierende Eingriffe unternommen worden sind, vier aufgrund von örtlichen Rezidiven, zwei aufgrund von Lungenfiliae. Die Betroffene lebte nach sechs Jahren Nachbeobachtungszeit ohne erneute Tumormanifestation⁹⁹. Bassi et al. analysierten 22 Fälle, vier hatten eine Vorgeschichte mit resezierten Metastasen in anderen Organen, bis zur Diagnose der Pankreasmetastase sind sie danach zwischen zwei und elf Jahren tumorfrei geblieben⁶⁷. Falconi et al. berichten über eine Patientin mit einem Leiomyosarkom des Uterus. Bei ihr wurden zeitgleich zu der Pankreasmetastase Leberfiliae reseziert. Sie war nach 56 Monaten Nachbeobachtungszeit am Leben⁹⁶.

Die Ausführungen lassen erkennen, dass die Prognose für die Patienten erwartungsgemäß am günstigsten ist, deren Pankreasmetastase keine andere Metastase voranging. Sind schon Filiae in anderen Organen reseziert worden, sollte dies aber

nicht grundsätzlich als Kontraindikation für die Pankreasoperation angesehen werden. Es kann zu diesem Punkt keine definitive Richtlinie aufgestellt werden, wobei es vor allem die Histologie bzw. das Grading des Primärtumors sein sollte, die zur Entscheidungsfindung beiträgt.

5.3.2. zeitgleiche Resektion zusätzlicher Filiae

Eine besondere Situation ergibt sich, wenn die Metastase in der Bauchspeicheldrüse simultan auftritt mit zusätzlichen Tumormanifestationen. Im eigenen Patientengut war dies dreimal der Fall - die Überlebenszeiten waren verschieden: bei einer Betroffenen ging eine Linksresektion mit einer Lebersegmentresektion einher; sie war nach 57 Monaten Nachbeobachtungszeit am Leben. Eine Nierenzellkarzinompatientin verstarb 46 Monate nach einer Linksresektion, die gemeinsam mit einer Nierenpolresektion an der contralateralen Niere durchgeführt wurde. Der Krankheitsverlauf einer Melanompatientin verlief noch unerfreulicher, sie verstarb neun Monate nach einer Pankreatikoduodenektomie bei gleichzeitiger Leberfilialisierung. Sperti et al. berichten über vier Patienten, bei denen zeitgleich zum Eingriff am Pankreas zusätzliche Tumoren reseziert wurden. Es handelte es sich in zwei Fällen um eine Colektomie (einmal war dies der Primärtumor) und zweimal um Lebersegmentresektionen. Die betroffenen Patienten hatten keine kürzere Überlebenszeit im Vergleich zu den anderen vier Patienten, bei denen nur eine Pankreasmetastase reseziert wurde³. In der Studie von Crippa et al. tauchen zwei Fälle auf, bei denen extrapankreatische Läsionen diagnostiziert wurden, bei diesen wurde die Indikation zur Chirurgie auch aufgrund von lokal fortgeschrittenem Tumorwachstum nicht gestellt, sie verstarben nach nur sieben bzw. neun Monaten⁴. Kassabian et al. beschreiben einen Fall mit einem Nierenzellkarzinom, bei dem man zusätzlich eine Lebermetastase reseziert hatte. Es ergab sich eine Überlebenszeit von nur zwölf Monaten³⁹.

Auch für Fälle mit zeitgleicher Filialisierung in anderen Organen lässt sich keine allgemeingültige Richtlinie aufstellen. Generell lässt sich feststellen, dass zusätzliche Tumorherde die Indikation zur Metastasektomie zwar einschränken, doch kann in derartigen Situationen die chirurgische Therapie nicht grundsätzlich verneint werden³.

5.3.3. Rezidive

Metastasenrezidive im Pankreas sind im Patientenkollektiv dieser Arbeit nicht in histologisch nachgewiesener Form aufgetreten. In einem Fall stellte sich in CT-Aufnahmen eine erneute Raumforderung dar, diese wurde aber weder biopsiert noch reseziert, da das Tumorwachstum schon weit um sich gegriffen hatte. Andere Autoren beschrieben vereinzelt das Vorkommen von Rezidiven. Bei fünf von vierzehn Patienten, die in der Studie von Law et al. analysiert wurden, traten Rezidive auf, einer wurde erneut operiert und zeigte nach 66 Monaten keine Anzeichen von Tumorwachstum⁵⁷. Kassabian et al. berichten über einen Fall, bei dem ebenfalls eine zweite Pankreasresektion vorgenommen wurde. Der Patient war 18 Monate nach dieser OP am Leben und es zeigten sich keine weiteren Metastasen³⁹. Bei Bassi et al. kam es in fünf von sieben Fällen zu einem zweiten Auftreten von Pankreastumoren, nach-

dem der Erste reseziert wurde. Dreimal wurde die erste Metastase mit einer atypischen Resektion entfernt ⁶⁷. Diese Beispiele verdeutlichen, dass unter Umständen sogar bei Rezidiven eine chirurgische Entfernung sinnvoll sein kann

5.3.4. nachfolgende Tumormanifestation

Nur zwei unserer Patienten sind nach der Pankreasresektion bisher tumorfrei geblieben; bei einem Fall beträgt die Nachbeobachtungszeit schon 73 Monate. Bei den anderen entwickelten sich im Durchschnitt nach 21 (median 20) Monaten Filialisierungen in anderen Organen. Diese Zeitspanne variierte zwischen fünf und 70 Monaten. Jedoch können unter Umständen auch durchaus längere tumorfreie Zeitabschnitte erreicht werden, wie ein Fallbericht von Yamamoto et al. über eine Patientin mit einem Synovialsarkom zeigt. Bei ihr war sechs Jahre nach der Pankreasoperation noch keine weitere Tumormanifestation aufgetreten, obwohl vorher schon mehrere Metastasen reseziert wurden ⁹⁹. Law et al. analysierte die Daten von vierzehn Fällen mit Nierenzellkarzinomen. Es waren mehrere enthalten, die relativ lange Überlebenszeiten erreichten. Ein Patient ist nach 53 Monaten Nachbeobachtungszeit tumorfrei geblieben, ein anderer Patient hatte eine Lungenmetastase, die entfernt wurde und war 133 Monate nach Pankreasresektion am Leben und offenbar frei von einer erneuten Tumormanifestation ⁵⁷. Nach sachgerechter Resektion einer Pankreasmastase muss nicht in jedem Fall mit einem baldigen Einsetzen von erneutem Tumorwachstum gerechnet werden, vor allem, wenn vorher keine Filiae aufgetreten waren.

5.4. Diagnostik

5.4.1. Symptome

Bei den Symptomen, die von den untersuchten Patienten am häufigsten angegeben wurden, handelte es sich um Oberbauchschmerzen und ikterische Beschwerden. Nur etwas mehr als die Hälfte aller Patienten wurden überhaupt durch körperliche Anzeichen dazu bewogen, einen Arzt aufzusuchen. Der Anteil der asymptomatischen Patienten variiert in Berichten anderer Autoren beträchtlich, was zum Teil auch an der Subjektivität und der oft ungenügenden Dokumentationslage zu dieser Problematik liegen mag. Bei Z'graggen et al. sowie Sperti et al. beläuft er sich auf nahezu 0%, bei Hiotis et al., Law et al. und Bassi et al. ist er wesentlich höher (69%, 65% bzw. 73%) ¹⁰⁵. Die hohe Rate asymptomatischer Fälle ist charakteristisch für Raumforderungen in der Bauchspeicheldrüse und ein wesentlicher Faktor, der die ungünstige Prognose des primären Pankreaskarzinoms bedingt. Es zeigte sich, dass ein Vorhandensein von Symptomen in dem untersuchten Kollektiv mit der Lokalisation korreliert war, nur einer von fünf Patienten mit einem Befall des Pankreasschwanzes hatte Schmerzen, wohingegen acht der neun Betroffenen mit Pankreaskopfmastasen Symptome angaben.

5.4.2. Tumormarker

Die Tumormarker CEA und CA 19-9 spielen weniger bei der Diagnostik als vor allem bei der Verlaufskontrolle von primären Pankreaskarzinomen eine Rolle. Mit ihnen lässt sich nicht nur der Verdacht auf das Vorhandensein einer Neoplasie stützen, sondern auch eine Aussage zur Prognose des betreffenden Patienten machen. Extrem hohe Werte deuten auf ein fortgeschrittenes Stadium des Pankreaskarzinoms hin, positive Befunde von mehreren Tumormarkern gleichzeitig (meist CEA, CA 19-9 und CA 242) gehen oft mit einer besonders kurzen Überlebensrate einher¹⁰⁶. Für die Sensitivität des CA 19-9 werden Werte zwischen 68 und 88% angegeben^{107, 108}, eine hohe Spezifität lässt sich vor allem in Kombination mit den Markern CEA und CA 242 erzielen¹⁰⁶.

Das CA 19-9 war in der vorliegenden Analyse in vier von elf Fällen erhöht. Bassi et al. konnten nur bei zwei von 22 Patienten erhöhte Werte messen⁶⁷, bei Moussa et al. handelte es sich um sechs von zwölf Patienten⁶⁴. Im Gegensatz zu primären Tumoren in der Bauchspeicheldrüse scheint sich dieser Tumormarker bei Metastasen meist - aber doch nicht immer - im Referenzbereich zu bewegen. Der CA 19-9 Wert kann somit nicht als differentialdiagnostisches Hilfsmittel angesehen werden, wenn ein sekundäres von einem primären Geschehen abgegrenzt werden soll, zumal das CA 19-9 vor allem auch bei Rauchern und bei einem entzündlichen Prozess der Bauchspeicheldrüse bzw. bei einer Cholestase erhöht sein kann.

Die Sensitivität des carcinoembryonalen Antigens liegt für das Pankreaskarzinom zwischen 33 und 50%^{107, 108}. Bei dreizehn Metastasenpatienten unserer Studie wurde das CEA erhoben, nur in einem Fall überschritt es den Referenzbereich. Primärtumor war hier ein medulläres Schilddrüsenkarzinom. Diese Situation beschrieben auch Hyodo et al. im einzigen Fall, der in der Literatur zu Pankreasmastasen nach einem Schilddrüsenkarzinom gefunden werden konnte¹⁰¹. Auch das CEA kann somit bei der Differentialdiagnose keine ausschlaggebenden Erkenntnisse liefern.

5.4.3. Die Computertomographie

Die CT ist als wichtigstes Verfahren in der Pankreasdiagnostik anzusehen. Sie spielt eine große Rolle in Nachsorgeuntersuchungen und kann Aufschluss über die Größe und den Infiltrationsgrad einer Raumforderung geben³⁸. Beim primären Adenokarzinom bewegt sich die Sensitivität zwischen 70% und 97%^{109, 110}, die Spezifität liegt bei ca. 95%¹⁰⁹. Von vierzehn der untersuchten Patienten dieser Arbeit lag ein CT-Befund vor, nur einer fiel negativ aus, womit eine Sensitivität von 93% erzielt wurde. In vier Fällen kam die Raumforderung nicht direkt zu Darstellung – es wurde hier lediglich eine Dilatation des Ductus pancreaticus im radiologischen Befund erwähnt (indirektes Kriterium). Andere Autoren berichten ebenfalls über dieses Phänomen⁵, ein erweiterter Pankreasgang kann selbst bei Fehlen einer sichtbaren Raumforderung in der CT-Aufnahme auf einen malignen Prozess hindeuten^{3-5, 67}.

Während sich der Großteil an Tumoren zwar in der CT zeigt, ist eine definitive Differentialdiagnose zwischen einem primären und einem sekundären Geschehen nicht immer möglich¹. Autoren, die sich mit diesem Problem auseinander setzten, konnten

jedoch verschiedene Anhaltspunkte herausarbeiten, die für Metastasen im Pankreas typisch sind: die metastatische Raumforderung erscheint häufig rund bis oval und weist diskrete Ränder auf ⁷⁶. Es können sowohl große einzelne Raumforderungen, mehrknotige Gebilde oder eine im Ganzen diffus vergrößerte Bauchspeicheldrüse zu sehen sein, wobei die einzelne Raumforderung die häufigste Variante zu sein scheint. Metastasen tendieren dazu, die Erscheinung des entsprechenden Primärtumors zu imitieren ⁴¹. Während primäre Tumoren eher hypovaskularisiert zur Darstellung kommen, sind hochvaskularisierte Raumforderungen meist Filiae. Dies trifft vor allem für das Nierenzellkarzinom als Primärtumor zu. Allerdings müssen neuroendokrine Tumoren in solchen Fällen sorgfältig ausgegrenzt werden, da sie ebenfalls hypervaskularisiert erscheinen ⁴⁶. Umschriebene Läsionen sind isodens oder leicht hypodens in der nicht-contrastmittelverstärkten Aufnahme, nach intravasaler Gabe von Kontrastmittel zeigt sich in der Regel ein Randsaum höherer Dichte und ein Zentrum niedriger Attenuierung. Dies gilt insbesondere für Raumforderungen, die eine Größe von 1,5cm überschreiten. Kleinere Tumoren kommen meist homogen zur Darstellung ¹.

Diese Ausführungen lassen schon vermuten, dass es in der Praxis häufig zu Fehlinterpretationen kommt. Unter der Voraussetzung, dass die Vorgeschichte des Patienten präzise dokumentiert und bekannt ist, können allerdings Rückschlüsse auf die Art der betreffenden Raumforderung gezogen werden ⁷⁶.

5.4.4. Die Magnetresonanztomographie

Im eigenen Patientengut erbrachten alle Kernspin-Untersuchungen einen pathologischen Befund. Wie für die Computertomographie ist auch für die MRT umstritten, ob sich Metastasen innerhalb des Pankreas überhaupt von primären Tumoren abgrenzen lassen. Sie tendieren dazu, hypervaskularisiert zu sein und können sowohl nativ als auch in der Dynamik Insulinome imitieren. In der T1-gewichteten Aufnahme sind Metastasen von geringer Signalintensität, im T2-Bild entsprechend von hoher Intensität. Dies gilt jedoch nicht für Melanome. Da das Melanin paramagnetische Eigenschaften besitzt, kommen sekundäre Absiedlungen in diesem Fall in der T1-gewichteten Aufnahme signalstark zur Darstellung. Kleine Metastasen (mit einem Durchmesser, der 1cm unterschreitet) werden unter Einnahme von Postgadolinium im gradientenechoverstärkten Bild verstärkt sichtbar, Größere erscheinen wie in der CT typischerweise ringförmig ⁴³.

5.4.5. Die Positronenemissionstomographie

Aufgrund der Tatsache, dass sich die PET als Staging-Verfahren noch nicht endgültig etabliert hat und die untersuchten Fälle zum Teil schon einige Jahre zurückliegen, sind nur für drei Patienten PET-Befunde vorhanden. Jeder erbrachte den Nachweis einer mehrspeichernden Raumforderung. Rose et al. konnten mit dieser Methode der funktionellen Bildgebung sehr gute Ergebnisse in der Diagnostik primärer Pankreaskarzinome erzielen. Die Werte für die Sensitivität und Spezifität der FDG(Fluor-desoxyglukose)-PET überschritten in dieser Analyse diejenigen der konventionellen CT sogar (92% und 85% im Gegensatz zu 65% und 62%). Sowohl primäre Tumoren

(28%) als auch Metastasen (11%), die in der Computertomographie unentdeckt blieben, konnte die PET den betreffenden Autoren zufolge zur Darstellung bringen. Im Übrigen ist es mit dieser Methode möglich, den Krankheitsverlauf mit Regressionen, Stagnationen und Progressionen ähnlich präzise wie mit der CT zu dokumentieren. Zur Feststellung der Resektabilität des Tumors ist allerdings die CT der FDG-PET nach wie vor überlegen¹¹¹. Es ist mit letzterer Methode kaum möglich, einen Lymphknotenbefall zu dokumentieren¹⁰⁵. Speziell zur Diagnosesicherung von Pankreasmetastasen kann die FDG-PET ebenfalls nicht uneingeschränkt empfohlen werden, wie zwei Beispiele verdeutlichen: Sperti et al. untersuchten fünf Patienten mit später histologisch nachgewiesenen Filiae im Pankreas mit diesem Verfahren – nur drei Befunde waren positiv³. Ein ähnliches Bild zeigt sich in der Studie von Crippa et al.: Von drei Metastasen stellte sich nur eine als Mehrspeicherung dar⁴. Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die Positronenemissionstomographie zum Ausschluss weiterer Tumorherde im Körper zwar sehr gut geeignet ist, aber dennoch mit einer CT-Untersuchung gekoppelt werden sollte, da hier Details wie Gefäßinfiltrationen und Lymphknotenbefall besser abgebildet werden und die Frage nach der Resektabilität des Tumors eher beantwortet werden kann.

5.4.6. Endoskopisch retrograde Cholangiopankreatographie

Sechs Patienten dieser Studie mussten sich einer ERCP unterziehen, wovon vier eine entsprechende Verschluss symptomatik aufwiesen. Alle Untersuchungen erbrachten einen pathologischen Befund, in zwei Fällen hatte die ERCP nicht nur diagnostischen Charakter, sondern gab dem Untersucher zusätzlich die Möglichkeit, einen Stent einzusetzen. Die ERCP wird seit über dreißig Jahren mehr oder weniger erfolgreich in der Pankreas- und Gallenwegsdiagnostik angewendet, ihr Nachteil liegt aber in ihrem invasiven Charakter und der damit verbundenen Morbidität, wie z.B. dem Auslösen einer Pankreatitis. Da neue, weniger risikoreiche Methoden der Diagnostik wie z.B. die MRCP hinzugekommen sind, schränkt sich das Indikationsgebiet der ERCP mehr und mehr ein. Evaluation und Behandlung der Pankreatitis sowie obstruktiver Gallenwegserkrankungen sind die verbleibenden Einsatzgebiete¹¹², wobei auch die Dekompression bei einem Verschlussikterus vor einem resezierenden Eingriff nicht mehr als indiziert gilt. Studien belegen, dass dadurch das chirurgische Outcome kaum verbessert wird und zusätzlich postoperative Infektionen und Gallengangskomplikationen gehäuft auftreten. Als palliative Maßnahme bei inoperablen Tumoren bietet sich die ERCP zur Behandlung der Verschlussproblematik jedoch an. Gewebeentnahmen sind zwar möglich, können aber nicht immer adäquates Material zu Tage fördern, da sie praktisch blind erfolgen.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass dieser Methode im Zuge verschiedener neu hinzugekommener diagnostischer Hilfsmittel im Wesentlichen therapeutische Aufgaben zukommen¹¹³.

5.4.7. Die Sonographie

Ultraschalluntersuchungen erzielen zwar wenig spezifische Ergebnisse, was die Differenzierung verschiedener Raumforderungen in der Bauchspeicheldrüse anbelangt, sind jedoch von großer Bedeutung für die Erstdiagnose. Alle sonographischen Be-

funde der untersuchten Patienten waren positiv. Laut Rickes et al. soll mit der echosignalverstärkten Kontrastmittelsonographie sogar eine Unterscheidung zwischen einem Pankreasadenokarzinom und einer Metastase eines Nierenzellkarzinoms möglich sein. Wie in der CT und der MRT soll sich das primäre Karzinom hypovaskularisiert zeigen, während die Metastase hyperämisch zur Darstellung kommt, was allerdings auch für neuroendokrine Tumoren gilt ¹¹⁴.

5.4.8. Gegenüberstellung der diagnostischen Möglichkeiten

Raumforderungen im Pankreas, seien es primäre oder sekundäre Tumoren, machen sich dem Patienten ungünstigerweise oft nicht bemerkbar oder erst dann, wenn bereits ein fortgeschrittenes Stadium erreicht ist. Charakteristisch für Filiae in der Bauchspeicheldrüse sind lange Zeiträume zwischen der Resektion des Primärtumors und dem Auftauchen der Tochtergeschwulst. Diese Läsionen können in bildgebenden Verfahren wie speziell der Computertomographie aber auch der Sonographie mit einer hohen Sensitivität diagnostiziert werden. Andere Methoden wie beispielsweise das Bestimmen der Tumormarker erweisen sich in diesem Fall als ungenügend. Regelmäßige Staginguntersuchungen sind auch lange Zeit nach Resektion des Primärtumors dringend erforderlich.

5.5. Operationen und Komplikationen

5.5.1. Pankreaskopfresektionen – die Whipple-OP

Bis in die 1970er Jahre wurden für Pankreaskopfresektionen noch Mortalitätsraten von über 25% angegeben, was die äußerst geringe Zahl an derartigen Operationen erklärt, die bis zu dieser Zeit weltweit durchgeführt wurden. Zwischen 1980 und 1990 konnte eine Reduktion der Mortalitätsrate erzielt werden - auch im Zuge der Entwicklung sogenannter Exzellenzzentren - im Mittel auf unter 5%, womit diese Eingriffe beträchtlich an Bedeutung gewonnen haben. Cameron et al. geben in einer 2006 veröffentlichten Studie eine postoperative Todesrate von 1% nach 1000 vorgenommenen partiellen Pankreatikoduodenektomien an. Morbidität und Mortalität zeigen sich speziell in dieser Disziplin eng korreliert mit der Zahl an durchgeführten Eingriffen in der jeweiligen Klinik. So erzielen große Zentren wesentlich bessere Ergebnisse. Die Ursachen hierfür liegen sowohl in der gezielteren Patientenauswahl als auch in der größeren Erfahrung bzw. Spezialisierung des Operateurs, die es zulässt, anatomische Varianten adäquat zu berücksichtigen und auf spezifische intraoperative Besonderheiten und postoperative Komplikationen optimal zu reagieren ¹¹⁵.

Partielle Pankreatikoduodenektomien werden bei unterschiedlichen Tumoren des Pankreas und der periampullären Region vorgenommen, sowie bei Pankreatitiden ¹¹⁵. Beim primären Pankreaskarzinom können allerdings nach wie vor nur 15 – 20% der Patienten einer chirurgischen Therapie zugeführt werden. Nur wenn der Tumor die naheliegenden Gefäße nicht infiltriert hat und keine Metastasen nachweisbar

sind, wird in der Regel die Indikation zur Resektion gestellt. Selbst bei diesen Fällen wird jedoch nur selten eine Fünf-Jahresüberlebensrate von mehr als 20% erreicht ¹¹⁶.

Bei der Pankreaskopfresektion etabliert sich mehr und mehr die pyloruserhaltende Variante der Whipple-Operation. Die Vorteile dieser weniger radikalen Vorgehensweise, bei der der gesamte Magen, inklusive des Pylorus erhalten bleiben, sollen in der besseren Ernährungsphysiologie und der damit verbundenen rascheren Gewichtszunahme liegen, ohne dass sich Nachteile in Bezug auf die onkologische Radikalität nachweisen ließen ⁶⁰. Lin et al. fanden in einer prospektiv-randomisierten Studie hinsichtlich der postoperativen Morbidität, des Blutverlusts und der Operationsdauer keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Techniken ⁵⁵. Die Autoren Tran, Smeenk et al. kamen zu einem analogen Ergebnis: für Langzeitüberleben, Zeit bis zur nächsten Tumormanifestation, Blutverlust während des Eingriffs und Operationsdauer ergaben sich vergleichbare Werte. Auch die Zeitspanne, bis eine normale Ernährung toleriert wurde, unterschied sich nicht ¹¹⁷.

5.5.2. Pankreaslinksresektionen

Die Pankreaslinksresektion wird heute mit zunehmender Häufigkeit durchgeführt, es konnte allerdings kein derart auffälliger Anstieg wie bei der Whipple-Operation beobachtet werden. Dies erklärt sich aus den begrenzten Indikationen für Resektionen des Pankreasschwanzes und -körpers: Adenokarzinome in dieser Region werden aufgrund fehlender Symptomatik meist erst in einem fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert. Auch in der Behandlung von Pankreatitiden liefert dieser Eingriff nicht immer eine wesentliche Besserung. Aufgrund der engen räumlichen Beziehung zwischen Milzarterie bzw. -vene und des Pankreaskörpers wird im Sinne einer möglichst radikalen Resektion zumeist die Milz en bloc mitentfernt. Speziell bei der Behandlung der Pankreatitis besteht auch die Möglichkeit, auf die Splenektomie zu verzichten. Lillemoe et al. verglichen beide Verfahren bezüglich intraoperativem Blutverlust, Operationsdauer und Komplikationsrate und fanden keine wesentlichen Unterschiede. Die Autoren empfehlen ein Belassen der Milz nur für Fälle, in denen kein Anhalt für Malignität besteht ¹¹⁸.

5.5.3. atypische Resektion vs. Standardtechnik

Abgesehen von den oben beschriebenen Standardtechniken können bei Raumforderungen im Pankreasgewebe noch sogenannte atypische Resektionen in Betracht gezogen werden. Hierzu gehören die duodenumerhaltende Pankreaskopfresektion, die Pankreaskorpusresektion und die einfache Enukektion ⁶⁷. Nachteil ist die weniger radikale Ausräumung der peripankreatischen Lymphknoten ⁷¹, der Vorteil liegt in der Bewahrung gesunden Gewebes ⁶⁷. In den allermeisten Fällen wird nach wie vor die Standardoperation gewählt, dies gilt sowohl für die Patienten dieser Studie als auch für diejenigen, die in der Literatur beschrieben worden sind. Trotzdem muss auch die Möglichkeit einer atypischen Resektion erörtert werden. Bassi et al. berichten über siebzehn Resektionen von Pankreasfiliae, von denen sechs atypisch erfolgten. Insgesamt fünf Rezidive direkt im Pankreas mussten verzeichnet werden, zwei davon nach einem Standard-, drei nach einem atypischen Eingriff. Die Autoren

schlossen daraus, dass die Empfehlung zur letzteren Technik im Zusammenhang mit Metastasen nicht gegeben werden kann ⁶⁷. Eine gegensätzliche Meinung vertreten Zerbi et al.: ihre Analyse umfasste 23 resezierte Patienten mit der Histologie des Nierenzellkarzinoms, achtmal wurden die Filiae über einen atypischen Eingriff entfernt. Es kam insgesamt zu einem Rezidiv – vorausgegangen war eine Standard-OP. Der Befall von peripankreatischen Lymphknoten scheint tatsächlich – zumindest für das Nierenzellkarzinom – extrem selten zu sein ^{71, 73, 94}. Davon abgesehen räumt Zerbi der Standardtechnik in Bezug auf die Radikalität doch einen Vorteil ein: in der Bildgebung nicht entdeckte zusätzliche Raumforderungen könnten hierbei mit größerer Wahrscheinlichkeit mitentfernt werden ⁷¹.

5.5.4. Komplikationen

Die perioperative Morbidität lag für die Gesamtheit der untersuchten Fälle bei 40%. Dindo hat für Operationskomplikationen eine einfach zu handhabende Klassifikation entworfen ⁶³, die auch für das untersuchte Patientengut angewandt wurde (Einteilung s.S. 17): 13% sind der Klasse I, 20% der Klasse IIb und 7% der Klasse IVa zuzuordnen. Es traten somit vier (27%) reoperationspflichtige Komplikationen auf. Perioperative Todesfälle sind nicht eingetreten, somit wurde eine Mortalität von 0% erreicht. Die *Tabelle 5.5.a* enthält die Komplikationsraten einiger weiterer Publikationen.

Wie *Tabelle 5.5.a* zu entnehmen ist, können Pankreasresektionen mittlerweile tatsächlich mit einer relativ geringen Mortalitätsrate durchgeführt werden. Nur in zwei Studien trat jeweils ein perioperativer Todesfall auf, Ursachen waren ein Myokardinfarkt bzw. eine Sepsis mit Multiorganversagen ^{10, 57}. Was sich allerdings ebenfalls ablesen lässt, ist die durchweg hohe Komplikationsrate zwischen 18 und 57% ^{4, 57}. Am häufigsten genannt werden die Pankreasfistel und postoperative Wundinfektionen.

Cheng et al. setzten die Komplikationsrate bei der partiellen Pankreatikoduodenektomie in Beziehung zu verschiedenen chirurgisch-technischen Parametern. Gemäß ihren Erkenntnissen ist das Risiko abdominaler Komplikationen erhöht bei vorbestehendem Diabetes mellitus, hohen Blutverlusten, einer weichen Drüsenstruktur und bei End-zu-End-Pancreatikojejunostomien ¹¹⁹. Mit der gleichen Problematik setzten sich DeOliveira et al. auseinander. Sie untersuchten folgende Parameter im Zusammenhang mit der postoperativen Morbidität: Geschlecht, Pankreatitis, Diabetes mellitus, kardiovaskuläre Risikofaktoren, Struktur des Pankreasgewebes, präoperatives Einsetzen eines Gallengangstents, pyloruserhaltendes versus klassisches Whipple-Verfahren, Malignität, Blutverlust, Operationsdauer und Gabe von Bluttransfusionen. DeOliveira et al. fanden nur für die kardiovaskuläre Risikogruppe eine signifikante Korrelation zu erhöhten Komplikationsraten ¹²⁰.

Publikation	Morbidität gesamt	Morbidität reop.*	Mortalität	Art der Komplikationen
Sperti et al. ³	25%	0%	0%	Gallenfistel (13%), Pankreasfistel (13%)
Hiotis et al. ¹⁰	25%	nicht be- kannt	6% (n=1)	Pneumonie, Magenperforation, Sep- sis, Myokardinfarkt
Bassi et al. ⁶⁷	47%	0%	0%	Pankreasfistel (47%)
Law et al. ⁵⁷	57%	nicht be- kannt	7% (n=1)	Wundinfektion (14%), Magenentlee- rungsstörung (14%), Sepsis (14%), Diabetes mellitus (7%), Ileus (7%)
Crippa et al. ⁴	18%	0%	0%	Pankreasfistel (18%)
Eidt et al. ⁶⁸	25%	17%	0%	Gallenfistel (8%), Pankreasfistel (8%), Retroperitonealabszess (8%)
Zerbi et al. ⁷¹	49%	4%	0%	Pankreasfistel (39%), Wundinfektion (13%), Magenentleerungsstörung (4%), Intraperitoneale Blutung (4%)
Reddy et al. ⁶⁹	47%	nicht bekannt	0%	Wundinfektion (21%), pulmonale Komplikationen (6%), Magenentlee- rungsstörung (6%), Pankreasfistel (4%)
eigene Ergeb- nisse	40%	27%	0%	Staseösophagitis (7%), Wund- infektion (7%), Oberbauchhernie (7%), Pankreatitis (7%), Cholezystitis (7%), Dünndarmperforation (7%)

Tabelle 5.5.a: Morbidität und Mortalität bei Pankreasresektionen aufgrund von Metastasen (*: reoperationspflichtige Komplikationen)

Pankreaslinksresektionen ziehen im Allgemeinen zu 30 – 40% Komplikationen nach sich, meist handelt es sich um das häufige Auftreten einer Pankreasfistel. Diese führt im weiteren Verlauf regelmäßig zum intraabdominellen Abszess, zur Wundinfektion und Sepsis z.T. mit septischen Arrosionsblutungen. Gleichzeitig kann es zur Malabsorption und zu Störungen im Elektrolythaushalt kommen. Kleeff et al. setzten verschiedene chirurgisch-technische Parameter mit der Komplikationsrate in Beziehung. Ihre Erfahrungen zeigen, dass vor allem das Absetzen des Pankreasrests mit dem Stapler mit einem höheren Risiko korreliert ist, diese Fisteln zu verursachen ¹²¹.

5.5.5. Bewertung der Ergebnisse

Pankreasresektionen sind technisch hoch anspruchsvolle Eingriffe, die nach wie vor zu einem relativ hohen Prozentsatz ernsthafte Komplikationen nach sich ziehen. In jüngster Vergangenheit konnte jedoch ein wesentlicher Anstieg an jährlich durchgeführten Operationen verzeichnet werden, gleichzeitig verringerten sich dadurch Morbiditäts- und vor allem Mortalitätsraten. Während das aggressive Wachstumsverhalten des Pankreas-Adenokarzinoms nur im kleineren Teil der Fälle eine Resektion sinnvoll erscheinen lässt, kann die Indikation zur operativen Therapie bei sekundären Tumoren weiter gestellt werden. Voraussetzungen sind allerdings ein entsprechend qualifiziertes großes Zentrum und auf Patientenseite eine gute allgemeine Konstitution. Die trotz geringer perioperativer Mortalität doch relativ hohen Komplikationsraten machen eine genaue Patientenselektion erforderlich, vor allem was das Tumorstadium und die Histologie des Primärtumors betrifft. Um den Nutzen der Resektion letztendlich sinnvoll beurteilen zu können, wären größere Fallzahlen an nichtoperierten Patienten und eine genaue Auswertung der Lebensqualität erforderlich. Beides lässt sich bei dieser seltenen Konstellation und in retrospektiven Analysen nur sehr schwer bewerkstelligen.

6. Zusammenfassung

Die resektive Pankreaschirurgie war in den letzten Jahren einem starken Wandel unterworfen - die Mortalitätsrate der Pankreatikoduodenektomie nach Kausch-Whipple und der Pankreaslinksresektion konnte auf durchschnittlich unter 1% gesenkt werden, im Gegenzug erhöhte sich die Fallzahl an großen Zentren mehr und mehr. Nicht nur die Therapie primärer Pankreastumoren und der Pankreatitis sind Indikationen für derartige Operationen, auch für Metastasen kommen sie, nach Senkung der initial hohen Mortalitätsraten, zunehmend in Frage^{115, 118}. Dennoch darf nicht übersehen werden, dass es sich nach wie vor um technisch hoch anspruchsvolle und stark komplikationsbehaftete Eingriffe handelt^{3, 4, 10, 57, 67-69, 71}. Es gilt somit zu eruieren, welche Patienten für eine Metastasektomie am Pankreas in Betracht kommen und in wie weit sich die Prognose des Tumorleidens durch eine Resektion verbessert.

Bei der Bearbeitung dieser Thematik bestehen zwei wesentliche Probleme: erstens lässt die äußerst niedrige Fallzahl keine statistisch relevanten Aussagen zu. Zweitens besteht keine sinnvolle Vergleichsmöglichkeit zwischen Patientengruppen, in denen eine Resektion der Metastasen stattgefunden hat und solchen, in denen der Spontanverlauf beobachtet wurde. Die in dieser Studie ausgewerteten Originalarbeiten zeigten in der Regel, dass bei den untersuchten Kollektiven unterschiedliche Tumorstadien vorlagen, an das die Entscheidung zur Resektion von vorneherein geknüpft war. Lediglich Patienten, bei denen die Indikation zur Resektion zwar gestellt wurde, die einen weiteren Eingriff aber persönlich ablehnten, kämen für eine Gegenüberstellung in Frage. Unter diesen Vorzeichen hat auch unsere Studie einen deskriptiven Charakter und soll Trends aufweisen, die eventuell in Multicenterstudien und Metaanalysen noch verifiziert werden sollten. Die Tatsache, dass mit einer Metastasenresektion auch aus dem Pankreas unter Umständen ein kurativer Therapieansatz besteht, wird diese Art der Studie in Zukunft aus ethischen Gründen erschweren.

Das Nierenzellkarzinom ist mit großem Abstand der Primärtumor, der in klinischen Studien am häufigsten im Zusammenhang mit Pankreasmastasen Erwähnung findet. Charakteristisch ist die lange Zeitspanne (im Mittel zehn Jahre), die in der Regel verstreicht, bis sich diese Entität im Pankreas manifestiert. Diese Tatsache unterstreicht die essentielle Wichtigkeit langjähriger Nachkontrollen. Aus unseren resezierten Fällen ergab sich eine Drei-Jahres-Überlebensrate nach Resektion der Metastase von 86%, die Literaturrecherche erbrachte einen Mittelwert von 77%. Dieser Wert liegt beispielsweise deutlich über der Rate für Lebermetastasen nach Nierenzellkarzinomen (25-55%). Die Resektion von Pankreasfiliae nach Nierenzellkarzinomen ist heute weitgehend etabliert, auch unsere Ergebnisse können diese Behandlungsstrategie untermauern. In wie weit sich die neu zugelassenen antiangiogenetischen Medikamente als Adjuvantien zur chirurgischen Therapie bewähren, müssen zukünftige Studien klären^{4, 10, 38, 57, 64, 67, 70-72, 74, 85, 86}.

Weitere Primärtumoren, für die mittlerweile akzeptable Fallzahlen untersucht wurden, sind Sarkome verschiedener Typen und maligne Melanome. Während sowohl unsere Ergebnisse als auch die Literaturrecherche die Empfehlung zur Metastasektomie im Pankreas bei Sarkomen unterstreichen, ist die Lage bei Melanomen weniger eindeu-

tig. Erwartungsgemäß ist diese Histologie mit deutlich kürzeren Überlebenszeiten verbunden, was sich auch in unserem Patientengut widerspiegelt. Dennoch sind Einzelfälle mit günstigerem Langzeitergebnis beschrieben worden, so dass eine Pankreasresektion nicht generell abgelehnt werden sollte^{4, 5, 11, 64, 69, 70, 72, 99}. Für Gallenblasen- und Schilddrüsenkarzinome existieren nur wenige Fallbeschreibungen in der Literatur. Bei beiden kann eine Pankreasmetastasektomie in Erwägung gezogen werden, wenn nicht bereits ein weit disseminierte Tumorstadium vorliegt^{69, 101, 102}. Dies gilt auch für Colon- und Mammakarzinome, die wiederum häufiger im Zusammenhang mit Pankreasfiliae Erwähnung finden^{4, 5, 72}. Eine schlechte Prognose muss für Tumoren der Lunge ausgesprochen werden. Pankreasmetastasen dieser Primärtumore sind in unserer Studie nicht enthalten, die Literaturrecherche zu diesem Aspekt ergab allerdings sehr ungünstige Überlebensraten. Es wurde bei dieser Entität überhaupt nur vereinzelt reseziert^{5, 11, 64, 69, 72}.

In der Diagnostik von tumorösen Prozessen der Bauchspeicheldrüse kommen der CT, der MRT und der Sonographie die größte Bedeutung zu. Die CT erreichte in unserer Analyse eine Sensitivität von 93%, MRT und Sonographie erbrachten in allen Fällen den Nachweis einer Raumforderung und erzielten somit eine Sensitivität von 100%. Seltener zum Einsatz kamen auch in unserem Krankengut die PET und die ERCP, es konnte jedoch auch hier jeweils eine Sensitivität von 100% verzeichnet werden. Da Metastasen im Pankreas im Gegensatz zum primären Adenokarzinom meist hochvaskularisiert sind, kann mithilfe der CT, MRT und der Sonographie unter Umständen eine Differenzierung zwischen primärem und sekundärem Tumorge-schehen erfolgen. Zu beachten ist jedoch, dass die Hypervaskularisation auch ein Charakteristikum endokriner Tumoren ist^{43, 46, 114}.

Die zentrale Fragestellung der Metastasen Chirurgie liegt darin, bis zu welchem Tumorstadium eine Resektion sinnvoll sein kann. Wo liegen die Indikationsgrenzen bei synchron diagnostizierten zusätzlichen Filiae? Wie wirken sich vorher aufgetretene und resezierte Metastasen aus? Diese Problematik ist besonders schwer zu erhellen, da die kleinen Fallzahlen kein signifikantes Ergebnis liefern und die wenigsten Autoren ihre Untersuchungen dahingehend spezifiziert haben. Unsere Analyse lässt einen Trend hin zu höheren tumorfreien Intervallen nach Resektion der Pankreasmetastase erkennen, wenn dies die erste Absiedlung war. Doch können zusätzliche Tumormanifestationen nicht generell als Kontraindikation betrachtet werden, da auch bei dieser Konstellation vereinzelt vergleichsweise hohe Überlebenszeiten erreicht wurden^{3, 4, 10, 38, 94}.

Die anzuwendende Operationstechnik bei Pankreasmetastasen wird kontrovers diskutiert. In dieser Studie wurden bei allen Patienten Standardtechniken wie die partielle Pankreatikoduodenektomie nach Whipple, die Pankreaslinksresektion mit Splenektomie oder die Pankreatektomie eingesetzt. Rezidive sollen hierbei eher vermeidbar sein, da die peripankreatischen Lymphknoten radikal ausgeräumt werden. Es gibt jedoch auch Autoren, die mit Enukleationen eine vergleichbare Rezidivrate erreichten. In jedem Fall muss das residuale Gewebe präzise auf weitere Tumorabsiedlungen inspiziert werden, da Metastasen im Pankreas in multipler Form auftreten können. Hierzu bietet sich die intraoperative Sonographie des Pankreas an^{67, 71}.

Abschließend lässt sich festhalten, dass auch die Ergebnisse der vorliegenden Studie die Tatsache stützen, dass sich die Resektion sekundärer Tumoren im Pankreas zunehmend etabliert. Dies gilt sowohl für das Nierenzellkarzinom als Primarius, als auch für seltenere in diesem Zusammenhang besprochene Entitäten wie Sarkome aber auch Colon-, Mamma- und Schilddrüsenkarzinome. Die nach wie vor relativ hohe Komplikationsrate bei Pankreasresektionen sollte jedoch bei der Entscheidungsfindung berücksichtigt werden, vor allem im Hinblick auf besonders aggressive Primärtumoren wie das maligne Melanom und Karzinome der Lunge. Zusätzliche Filiae in anderen Organen, die vor der Pankreasmetastase oder synchron auftraten, sind nicht generell als Kontraindikation für die Chirurgie anzusehen.

Literaturverzeichnis

1. Merkle EM, Boaz T, Kolokythas O, Haaga JR, Lewin JS, Brambs HJ. Metastases to the pancreas. *Br J Radiol* 1998;71(851):1208-14.
2. Kelekis NL, Semelka RC, Siegelman ES. MRI of pancreatic metastases from renal cancer. *J Comput Assist Tomogr* 1996;20(2):249-53.
3. Sperti C, Pasquali C, Liessi G, Pinciroli L, Decet G, Pedrazzoli S. Pancreatic resection for metastatic tumors to the pancreas. *J Surg Oncol* 2003;83(3):161-6; discussion 166.
4. Crippa S, Angelini C, Mussi C, Bonardi C, Romano F, Sartori P, et al. Surgical treatment of metastatic tumors to the pancreas: a single center experience and review of the literature. *World J Surg* 2006;30(8):1536-42.
5. Z'Graggen K, Fernandez-del Castillo C, Rattner DW, Sigala H, Warshaw AL. Metastases to the pancreas and their surgical extirpation. *Arch Surg* 1998;133(4):413-7; discussion 418-9.
6. Adsay NV, Andea A, Basturk O, Kilinc N, Nassar H, Cheng JD. Secondary tumors of the pancreas: an analysis of a surgical and autopsy database and review of the literature. *Virchows Arch* 2004;444(6):527-35.
7. Poston GJ. Surgical strategies for colorectal liver metastases. *Surg Oncol* 2004;13(2-3):125-36.
8. Weitz J, Blumgart LH, Fong Y, Jarnagin WR, D'Angelica M, Harrison LE, et al. Partial hepatectomy for metastases from noncolorectal, nonneuroendocrine carcinoma. *Ann Surg* 2005;241(2):269-76.
9. Yeo CJ, Cameron JL, Sohn TA, Lillemoe KD, Pitt HA, Talamini MA, et al. Six hundred fifty consecutive pancreaticoduodenectomies in the 1990s: pathology, complications, and outcomes. *Ann Surg* 1997;226(3):248-57; discussion 257-60.
10. Hiotis SP, Klimstra DS, Conlon KC, Brennan MF. Results after pancreatic resection for metastatic lesions. *Ann Surg Oncol* 2002;9(7):675-9.
11. Medina-Franco H, Halpern NB, Aldrete JS. Pancreaticoduodenectomy for metastatic tumors to the periampullary region. *J Gastrointest Surg* 1999;3(2):119-22.
12. Tavani A, La Vecchia C. Epidemiology of renal-cell carcinoma. *J Nephrol* 1997;10(2):93-106.
13. Patel PH, Chaganti RS, Motzer RJ. Targeted therapy for metastatic renal cell carcinoma. *Br J Cancer* 2006;94(5):614-9.
14. Aulitzky WE, Beck J, Huber C. in: *Die Onkologie 3. Auflage*, hrsg. von Hiddemann W, Huber H, Bartram C: Berlin, Heidelberg: Springer, 2004; S. 1179-1195.
15. Guinan P, Sobin LH, Algaba F, Badellino F, Kameyama S, MacLennan G, et al. TNM staging of renal cell carcinoma: Workgroup No. 3. Union International Contre le Cancer (UICC) and the American Joint Committee on Cancer (AJCC). *Cancer* 1997;80(5):992-3.
16. Motzer RJ, Bander NH, Nanus DM. Renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 1996;335(12):865-75.
17. Staehler M, Haseke N, Zilberberg K, Stadler T, Karl A, Stief CG. Systemic therapy of metastasizing renal cell carcinoma. *Urologe A* 2008;47(10):1357-67.

18. Schneeberger A, Strohal R, Stingl G. in: Die Onkologie 3. Auflage, hrsg. von Hiddemann W, Huber H, Bartram C: Berlin, Heidelberg: Springer, 2004; S. 1154-1193.
19. Balch CM, Soong SJ, Gershenwald JE, Thompson JF, Reintgen DS, Cascinelli N, et al. Prognostic factors analysis of 17,600 melanoma patients: validation of the American Joint Committee on Cancer melanoma staging system. *J Clin Oncol* 2001;19(16):3622-34.
20. Rass K, Tadler D, Tilgen W. Therapy of malignant melanoma. First-, second- and pathogenesis-oriented third-line therapies. *Hautarzt* 2006;57(9):773-84.
21. Balch CM, Reintgen DS, Kirkwood JM, Houghton A, Peters L, Ang KK. in: *Cancer. Principles & Practice of Oncology*, hrsg. von DeVita VT, Hellmann S, Rosenberg SA: Philadelphia, New York: Lippincott-Raven, 1997; S. 1947-1994.
22. Kornek G. in: Die Onkologie 3. Auflage, hrsg. von Hiddemann W, Huber H: Berlin, Heidelberg: Springer, 2004; S. 974-980.
23. Jarnagin WR, Ruo L, Little SA, Klimstra D, D'Angelica M, DeMatteo RP, et al. Patterns of initial disease recurrence after resection of gallbladder carcinoma and hilar cholangiocarcinoma: implications for adjuvant therapeutic strategies. *Cancer* 2003;98(8):1689-700.
24. Bielack SS, Kempf-Bielack B, Delling G, Exner GU, Flege S, Helmke K, et al. Prognostic factors in high-grade osteosarcoma of the extremities or trunk: an analysis of 1,702 patients treated on neoadjuvant cooperative osteosarcoma study group protocols. *J Clin Oncol* 2002;20(3):776-90.
25. Daw NC, Billups CA, Rodriguez-Galindo C, McCarville MB, Rao BN, Cain AM, et al. Metastatic osteosarcoma. *Cancer* 2006;106(2):403-12.
26. Wirbel RJ, Verelst S, Hanselmann R, Remberger K, Kubale R, Mutschler WE. Primary leiomyosarcoma of bone: clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular biologic aspects. *Ann Surg Oncol* 1998;5(7):635-41.
27. Bouaziz MC, Chaabane S, Mrad K, Oueslati S, Bellassoued A, Ladeb MF, et al. Primary leiomyosarcoma of bone: report of 4 cases. *J Comput Assist Tomogr* 2005;29(2):254-9.
28. Rammeh-Rommani S, Mokni M, Stita W, Trabelsi A, Hamissa S, Sriha B, et al. Uterine smooth muscle tumors: retrospective epidemiological and pathological study of 2760 cases. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2005;34(6):568-71.
29. Uchino M, Endo G, Shibata I, Terao H, Kuramitsu T, Kushida Y, et al. Uterine leiomyosarcoma metastasis to the skull--case report. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 1996;36(7):469-71.
30. Echt G, Jepson J, Steel J, Langholz B, Luxton G, Hernandez W, et al. Treatment of uterine sarcomas. *Cancer* 1990;66(1):35-9.
31. Fernandez Vila JM, Peix JL, Mandry AC, Mezzadri NA, Lifante JC. Biochemical results of reoperations for medullary thyroid carcinoma. *Laryngoscope* 2007;117(5):886-9.
32. Roman S, Lin R, Sosa JA. Prognosis of medullary thyroid carcinoma: demographic, clinical, and pathologic predictors of survival in 1252 cases. *Cancer* 2006;107(9):2134-42.
33. Brugel M, Link TM, Rummeny EJ, Lange P, Theisen J, Dobritz M. Assessment of vascular invasion in pancreatic head cancer with multislice spiral CT: value of multiplanar reconstructions. *Eur Radiol* 2004;14(7):1188-95.

34. Skinner MA, Moley JA, Dilley WG, Owzar K, Debenedetti MK, Wells SA, Jr. Prophylactic thyroidectomy in multiple endocrine neoplasia type 2A. *N Engl J Med* 2005;353(11):1105-13.
35. Zöller M, Wittig B. in: *Die Onkologie* 3. Auflage, hrsg. von Hiddemann W, Huber H, Bartram C: Berlin, Heidelberg: Springer, 2004; S. 325.
36. Böcker W, Kleihues P, Höfler HK, Lax S, Poremba C, Moll R. in: *Pathologie* 3. Auflage, hrsg. von Böcker W, Denk H, Heitz PhU: München, Jena: Urban & Fischer, 2004; S. 197.
37. Kremer B, Schmid B. in: *Chirurgie*, hrsg. von Siewert JR: Berlin, Heidelberg, New York: Springer, 2001; S. 733-737.
38. Sohn TA, Yeo CJ, Cameron JL, Nakeeb A, Lillemoe KD. Renal cell carcinoma metastatic to the pancreas: results of surgical management. *J Gastrointest Surg* 2001;5(4):346-51.
39. Kassabian A, Stein J, Jabbour N, Parsa K, Skinner D, Parekh D, et al. Renal cell carcinoma metastatic to the pancreas: a single-institution series and review of the literature. *Urology* 2000;56(2):211-5.
40. Michl P, Pauls S, Gress TM. Evidence-based diagnosis and staging of pancreatic cancer. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2006;20(2):227-51.
41. Ferrozzi F, Bova D, Campodonico F, Chiara FD, Passari A, Bassi P. Pancreatic metastases: CT assessment. *Eur Radiol* 1997;7(2):241-5.
42. Taupitz M, Hamm B, Laniado M, Müller-Schimpfle M. in: *Magnetresonanztomographie* 3. Auflage, hrsg. von Reisser M, Semmler W: Berlin, Heidelberg, New York: Springer, 2002; S. 722-727.
43. Kelekis NL, Semelka RC. MRI of pancreatic tumors. *Eur Radiol* 1997;7(6):875-86.
44. Romagnuolo J, Bardou M, Rahme E, Joseph L, Reinhold C, Barkun AN. Magnetic resonance cholangiopancreatography: a meta-analysis of test performance in suspected biliary disease. *Ann Intern Med* 2003;139(7):547-57.
45. Adamek HE, Albert J, Breer H, Weitz M, Schilling D, Riemann JF. Pancreatic cancer detection with magnetic resonance cholangiopancreatography and endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a prospective controlled study. *Lancet* 2000;356(9225):190-3.
46. Boudghene FP, Deslandes PM, LeBlanche AF, Bigot JM. US and CT imaging features of intrapancreatic metastases. *J Comput Assist Tomogr* 1994;18(6):905-10.
47. Fritscher-Ravens A, Sriram PV, Krause C, Atay Z, Jaeckle S, Thonke F, et al. Detection of pancreatic metastases by EUS-guided fine-needle aspiration. *Gastrointest Endosc* 2001;53(1):65-70.
48. Zimny M, Schumpelick V. Fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) in the differential diagnosis of pancreatic lesions. *Chirurg* 2001;72(9):989-94.
49. Brugge WR, Lee MJ, Kelsey PB, Schapiro RH, Warshaw AL. The use of EUS to diagnose malignant portal venous system invasion by pancreatic cancer. *Gastrointest Endosc* 1996;43(6):561-7.
50. Kausch W. Das Karzinom der Papilla duodeni und seine radikale Entfernung. *Beitr Klin Chir* 1912;78:436-489.
51. Whipple AO, Parsons WB, Mullins CR. Treatment of Carcinoma of the Ampulla of Vater. *Ann Surg* 1935;102(4):763-79.

52. Watson K. Carcinoma of the Ampulla of Vater. Successfull radical resection. *Br J Surg* 1944;31:368-373.
53. Traverso LW, Longmire WP, Jr. Preservation of the pylorus in pancreaticoduodenectomy. *Surg Gynecol Obstet* 1978;146(6):959-62.
54. Seiler CA, Wagner M, Schaller B, Sadowski C, Kulli C, Buchler MW. [Pylorus preserving or classical Whipple operation in tumors. Initial clinical results of a prospective randomized study]. *Swiss Surg* 2000;6(5):275-82.
55. Lin PW, Lin YJ. Prospective randomized comparison between pylorus-preserving and standard pancreaticoduodenectomy. *Br J Surg* 1999;86(5):603-7.
56. Bell RH. in: *Surgery*, hrsg. von Greenfield LJ, Mulholland M, Oldham KT, Zelenock GB, Lillemoe KD: Philadelphia, New York: Lippincott-Raven, 1997.
57. Law CH, Wei AC, Hanna SS, Al-Zahrani M, Taylor BR, Greig PD, et al. Pancreatic resection for metastatic renal cell carcinoma: presentation, treatment, and outcome. *Ann Surg Oncol* 2003;10(8):922-6.
58. Ross DE. Cancer of the pancreas; a plea for total pancreatectomy. *Am J Surg* 1954;87(1):20-33.
59. Jethwa P, Sodergren M, Lala A, Webber J, Buckels JA, Bramhall SR, et al. Diabetic control after total pancreatectomy. *Dig Liver Dis* 2006;38(6):415-9.
60. Ryder NM, Reber HA. Pancreatic surgery. *Curr Opin Gastroenterol* 2000;16(5):426-30.
61. Matsukuma S, Suda K, Abe H, Ogata S, Wada R. Metastatic cancer involving pancreatic duct epithelium and its mimicry of primary pancreatic cancer. *Histopathology* 1997;30(3):208-13.
62. Oweity T, West AB. in: *Imaging of the pancreas*, hrsg. von Procacci C, Magibow AJ: Berlin, Heidelberg, New York: Springer, 2003; S. 269-277.
63. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg* 2004;240(2):205-13.
64. Moussa A, Mitry E, Hammel P, Sauvanet A, Nassif T, Palazzo L, et al. Pancreatic metastases: a multicentric study of 22 patients. *Gastroenterol Clin Biol* 2004;28(10 Pt 1):872-6.
65. Ghavamian R, Klein KA, Stephens DH, Welch TJ, LeRoy AJ, Richardson RL, et al. Renal cell carcinoma metastatic to the pancreas: clinical and radiological features. *Mayo Clin Proc* 2000;75(6):581-5.
66. Faure JP, Tuech JJ, Richer JP, Pessaux P, Arnaud JP, Carretier M. Pancreatic metastasis of renal cell carcinoma: presentation, treatment and survival. *J Urol* 2001;165(1):20-2.
67. Bassi C, Butturini G, Falconi M, Sargenti M, Mantovani W, Pederzoli P. High recurrence rate after atypical resection for pancreatic metastases from renal cell carcinoma. *Br J Surg* 2003;90(5):555-9.
68. Eidt S, Jergas M, Schmidt R, Siedek M. Metastasis to the pancreas-an indication for pancreatic resection? *Langenbecks Arch Surg* 2007;392(5):539-42.
69. Reddy S, Edil BH, Cameron JL, Pawlik TM, Herman JM, Gilson MM, et al. Pancreatic resection of isolated metastases from nonpancreatic primary cancers. *Ann Surg Oncol* 2008;15(11):3199-206.

70. Bahra M, Jacob D, Langrehr JM, Glanemann M, Schumacher G, Lopez-Hanninen E, et al. Metastatic lesions to the pancreas. When is resection reasonable?. *Chirurg* 2008;79(3):241-8.
71. Zerbi A, Ortolano E, Balzano G, Borri A, Beneduce AA, Di Carlo V. Pancreatic metastasis from renal cell carcinoma: which patients benefit from surgical resection? *Ann Surg Oncol* 2008;15(4):1161-8.
72. Le Borgne J, Partensky C, Glemain P, Dupas B, de Kerviller B. Pancreaticoduodenectomy for metastatic ampullary and pancreatic tumors. *Hepatogastroenterology* 2000;47(32):540-4.
73. Thompson LD, Heffess CS. Renal cell carcinoma to the pancreas in surgical pathology material. *Cancer* 2000;89(5):1076-88.
74. Tuech JJ, Pessaux P, Chautard D, Rouge C, Binelli C, Bergamaschi R, et al. Results of duodenopancreatectomy for solitary pancreatic metastasis from renal cell carcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 1999;6(4):396-8.
75. Wente MN, Kleeff J, Esposito I, Hartel M, Muller MW, Frohlich BE, et al. Renal cancer cell metastasis into the pancreas: a single-center experience and overview of the literature. *Pancreas* 2005;30(3):218-22.
76. Klein KA, Stephens DH, Welch TJ. CT characteristics of metastatic disease of the pancreas. *Radiographics* 1998;18(2):369-78.
77. Minni F, Casadei R, Perenze B, Greco VM, Marrano N, Margiotta A, et al. Pancreatic metastases: observations of three cases and review of the literature. *Pancreatology* 2004;4(6):509-20.
78. Roland CF, van Heerden JA. Nonpancreatic primary tumors with metastasis to the pancreas. *Surg Gynecol Obstet* 1989;168(4):345-7.
79. Pingpank JF, Jr., Hoffman JP, Sigurdson ER, Ross E, Sasson AR, Eisenberg BL. Pancreatic resection for locally advanced primary and metastatic nonpancreatic neoplasms. *Am Surg* 2002;68(4):337-40; discussion 340-1.
80. Varker KA, Muscarella P, Wall K, Ellison C, Bloomston M. Pancreatectomy for non-pancreatic malignancies results in improved survival after R0 resection. *World J Surg Oncol* 2007;5:145.
81. Nakamura E, Shimizu M, Itoh T, Manabe T. Secondary tumors of the pancreas: clinicopathological study of 103 autopsy cases of Japanese patients. *Pathol Int* 2001;51(9):686-90.
82. Leibovich BC, Blute ML, Cheville JC, Lohse CM, Frank I, Kwon ED, et al. Prediction of progression after radical nephrectomy for patients with clear cell renal cell carcinoma: a stratification tool for prospective clinical trials. *Cancer* 2003;97(7):1663-71.
83. Kwak C, Park YH, Jeong CW, Lee SE, Ku JH. Metastasectomy without systemic therapy in metastatic renal cell carcinoma: comparison with conservative treatment. *Urol Int* 2007;79(2):145-51.
84. Atzpodien J, Kirchner H, Jonas U, Bergmann L, Schott H, Heynemann H, et al. Interleukin-2- and interferon alfa-2a-based immunochemotherapy in advanced renal cell carcinoma: a Prospectively Randomized Trial of the German Cooperative Renal Carcinoma Chemoimmunotherapy Group (DGCIN). *J Clin Oncol* 2004;22(7):1188-94.
85. Alves A, Adam R, Majno P, Delvart V, Azoulay D, Castaing D, et al. Hepatic resection for metastatic renal tumors: is it worthwhile? *Ann Surg Oncol* 2003;10(6):705-10.

86. Thelen A, Jonas S, Benckert C, Lopez-Hanninen E, Rudolph B, Neumann U, et al. Liver resection for metastases from renal cell carcinoma. *World J Surg* 2007;31(4):802-7.
87. Pfannschmidt J, Hoffmann H, Muley T, Krysa S, Trainer C, Dienemann H. Prognostic factors for survival after pulmonary resection of metastatic renal cell carcinoma. *Ann Thorac Surg* 2002;74(5):1653-7.
88. Hofmann HS, Neef H, Krohe K, Andreev P, Silber RE. Prognostic factors and survival after pulmonary resection of metastatic renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2005;48(1):77-81; discussion 81-2.
89. Piltz S, Meimarakis G, Wichmann MW, Hatz R, Schildberg FW, Fuerst H. Long-term results after pulmonary resection of renal cell carcinoma metastases. *Ann Thorac Surg* 2002;73(4):1082-7.
90. May M, Marusch F, Kaufmann O, Seehafer M, Helke C, Hoschke B, et al. Solitary renal cell carcinoma metastasis to the thyroid gland--a paradigm of metastasectomy?. *Chirurg* 2003;74(8):768-74.
91. Heffess CS, Wenig BM, Thompson LD. Metastatic renal cell carcinoma to the thyroid gland: a clinicopathologic study of 36 cases. *Cancer* 2002;95(9):1869-78.
92. Benoit L, Favoulet P, Arnould L, Margarot A, Franceschini C, Collin F, et al. [Metastatic renal cell carcinoma to the thyroid gland: report of seven cases and review of the literature]. *Ann Chir* 2004;129(4):218-23.
93. Iesalnieks I, Trupka A, Raab M, Glockzin G, Woenckhaus M, Schlitt HJ, et al. Renal cell carcinoma metastases to the thyroid gland--8 cases reported. *Thyroid* 2007;17(1):49-52.
94. Sellner F, Tykalsky N, De Santis M, Pont J, Klimpfinger M. Solitary and multiple isolated metastases of clear cell renal carcinoma to the pancreas: an indication for pancreatic surgery. *Ann Surg Oncol* 2006;13(1):75-85.
95. Sasaki R, Itabashi H, Fujita T, Takeda Y, Hoshikawa K, Takahashi M, et al. Significance of extensive surgery including resection of the pancreas head for the treatment of gallbladder cancer--from the perspective of mode of lymph node involvement and surgical outcome. *World J Surg* 2006;30(1):36-42.
96. Falconi M, Crippa S, Sargenti M, Capelli P, Pederzoli P. Pancreatic metastasis from leiomyosarcoma of the broad ligament of the uterus. *Lancet Oncol* 2006;7(1):94-5.
97. Putnam JB, Jr., Roth JA. Surgical treatment for pulmonary metastases from sarcoma. *Hematol Oncol Clin North Am* 1995;9(4):869-87.
98. Briccoli A, Rocca M, Salone M, Bacci G, Ferrari S, Balladelli A, et al. Resection of recurrent pulmonary metastases in patients with osteosarcoma. *Cancer* 2005;104(8):1721-5.
99. Yamamoto H, Watanabe K, Nagata M, Honda I, Watanabe S, Soda H, et al. Surgical treatment for pancreatic metastasis from soft-tissue sarcoma: report of two cases. *Am J Clin Oncol* 2001;24(2):198-200.
100. Essner R, Lee JH, Wanek LA, Itakura H, Morton DL. Contemporary surgical treatment of advanced-stage melanoma. *Arch Surg* 2004;139(9):961-6; discussion 966-7.
101. Hyodo M, Nagai H, Sata N, Ishitsuka T, Kurihara K, Yoshizawa K, et al. Long-term survivor without recurrence after resection of simultaneous solitary pancreatic metastasis from thyroid medullary carcinoma. *Hepatogastroenterology* 2003;50(53):1687-8.

102. Meyer A, Behrend M. Is pancreatic resection justified for metastasis of papillary thyroid cancer? *Anticancer Res* 2006;26(3B):2269-73.
103. Sakamoto Y, Yamamoto J, Yoshimoto M, Kasumi F, Kosuge T, Kokudo N, et al. Hepatic resection for metastatic breast cancer: prognostic analysis of 34 patients. *World J Surg* 2005;29(4):524-7.
104. Zakaria S, Donohue JH, Que FG, Farnell MB, Schleck CD, Ilstrup DM, et al. Hepatic resection for colorectal metastases: value for risk scoring systems? *Ann Surg* 2007;246(2):183-91.
106. Ni XG, Bai XF, Mao YL, Shao YF, Wu JX, Shan Y, et al. The clinical value of serum CEA, CA19-9, and CA242 in the diagnosis and prognosis of pancreatic cancer. *Eur J Surg Oncol* 2005;31(2):164-9.
107. Mataka Y, Takao S, Maemura K, Mori S, Shinchu H, Natsugoe S, et al. Carcinoembryonic antigen messenger RNA expression using nested reverse transcription-PCR in the peripheral blood during follow-up period of patients who underwent curative surgery for biliary-pancreatic cancer: longitudinal analyses. *Clin Cancer Res* 2004;10(11):3807-14.
108. Schneider J, Schulze G. Comparison of tumor M2-pyruvate kinase (tumor M2-PK), carcinoembryonic antigen (CEA), carbohydrate antigens CA 19-9 and CA 72-4 in the diagnosis of gastrointestinal cancer. *Anticancer Res* 2003;23(6D):5089-93.
109. Amin Z, Theis B, Russell RC, House C, Novelli M, Lees WR. Diagnosing pancreatic cancer: the role of percutaneous biopsy and CT. *Clin Radiol* 2006;61(12):996-1002.
110. Miura F, Takada T, Amano H, Yoshida M, Furui S, Takeshita K. Diagnosis of pancreatic cancer. *HPB (Oxford)* 2006;8(5):337-42.
111. Rose DM, Delbeke D, Beauchamp RD, Chapman WC, Sandler MP, Sharp KW, et al. 18Fluorodeoxyglucose-positron emission tomography in the management of patients with suspected pancreatic cancer. *Ann Surg* 1999;229(5):729-37; discussion 737-8.
112. Erickson RA. ERCP and pancreatic cancer. *Ann Surg Oncol* 2004;11(6):555-7.
113. NIH state-of-the-science statement on endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) for diagnosis and therapy. *NIH Consens State Sci Statements* 2002;19(1):1-26.
114. Rickes S, Monkemüller K, Malfertheiner P. Contrast-enhanced ultrasound in the diagnosis of pancreatic tumors. *JOP* 2006;7(6):584-92.
115. Cameron JL, Riall TS, Coleman J, Belcher KA. One thousand consecutive pancreaticoduodenectomies. *Ann Surg* 2006;244(1):10-5.
116. Li D, Xie K, Wolff R, Abbruzzese JL. Pancreatic cancer. *Lancet* 2004;363(9414):1049-57.
117. Tran KT, Smeenk HG, van Eijck CH, Kazemier G, Hop WC, Greve JW, et al. Pylorus preserving pancreaticoduodenectomy versus standard Whipple procedure: a prospective, randomized, multicenter analysis of 170 patients with pancreatic and periampullary tumors. *Ann Surg* 2004;240(5):738-45.
118. Lillemoe KD, Kaushal S, Cameron JL, Sohn TA, Pitt HA, Yeo CJ. Distal pancreatectomy: indications and outcomes in 235 patients. *Ann Surg* 1999;229(5):693-8; discussion 698-700.
119. Cheng Q, Zhang B, Zhang Y, Jiang X, Yi B, Luo X, et al. Predictive factors for complications after pancreaticoduodenectomy. *J Surg Res* 2007;139(1):22-9.

120. DeOliveira ML, Winter JM, Schafer M, Cunningham SC, Cameron JL, Yeo CJ, et al. Assessment of complications after pancreatic surgery: A novel grading system applied to 633 patients undergoing pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg* 2006;244(6):931-7; discussion 937-9.
121. Kleeff J, Diener MK, Z'Graggen K, Hinz U, Wagner M, Bachmann J, et al. Distal pancreatectomy: risk factors for surgical failure in 302 consecutive cases. *Ann Surg* 2007;245(4):573-82.

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AFP	Alpha-Fetoprotein (Tumormarker)
BWS	Beckenwirbelsäule
c.	chemotherapeutisch behandelt
Ca.	Karzinom
CA 15-3	<i>Cancer Antigen 15-3</i> (Tumormarker)
CA 19/9	<i>Carbohydrate-Antigen 19/9</i> (Tumormarker)
CA 125	<i>Cancer-Antigen 125</i> (Tumormarker)
CEA	karzinoembryonales Antigen (Tumormarker)
CD 3	<i>Cluster of Differentiation</i> (Bezeichnung für Gruppen immunphänotypischer Oberflächenmerkmale von Zellen)
CD 20	siehe <i>CD 3</i>
CT	Computertomographie
EUS	<i>endoscopic-ultrasound</i> , Endosonographie
ERCP	endoskopisch retrograde Cholangiopankreatikographie
FNA	<i>fine-needle-aspiration</i> , Feinnadelaspiration
G1 – G4	Grad der Differenzierung des Tumorgewebes
GBCa	Gallenblasenkarzinom
Gy	Gray, Einheit zur Messung der absorbierten Strahlendosis
HMB-45	<i>Human Melanoma Black</i> , immunhistochemischer Marker
HWS	Halswirbelsäule
J.	Jahre
L.	am Leben
LSU	Leiomyosarkom des Uterus
LWS	Lendenwirbelsäule
M.	männlich bzw. Monate
MEN	Multiple endokrine Neoplasie
MM	malignes Melanom
MRCP	Magnetresonanz-Cholangio-Pankreatographie
MRT	Magnetresonanztomographie
n	Anzahl eines bestimmten Kollektivs
NZCa	Nierenzellkarzinom
OS	Osteosarkom
PET	Positronenemissionstomographie
T.	verstorben
T1 – T4	Ausdehnung des Primärtumors entsprechend dem TNM-System
Tab.	Tabelle
TCa	Schilddrüsenkarzinom
TNM	Tumor-Staging-System
r.	reseziert
R0 – R2	Angabe, ob Tumorgewebe nach Therapie verblieben ist
s.	strahlentherapeutisch behandelt
S100	immunhistochemischer Marker
W.	weiblich
ZNS	zentrales Nervensystem

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. C. Graeb für die Überlassung des Themas und für die freundliche Hilfe und Unterstützung bei der Erstellung der Promotion.

Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe. Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Florian Haas

München, Juni 2012